

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À MONTRÉAL

SYNTHÈSE DE NOUVEAUX DÉRIVÉS α -L-FUCOSIDES COMME
INHIBITEURS POTENTIELS DE L'ADHÉSION BACTÉRIENNE DE
PSEUDOMONAS AERUGINOSA

MÉMOIRE
PRÉSENTÉ
COMME EXIGENCE PARTIELLE
DE LA MAÎTRISE ÈS SCIENCES EN CHIMIE

PAR
SARA BÉHA

JANVIER 2007

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À MONTRÉAL
Service des bibliothèques

Avertissement

La diffusion de ce mémoire se fait dans le respect des droits de son auteur, qui a signé le formulaire *Autorisation de reproduire et de diffuser un travail de recherche de cycles supérieurs* (SDU-522 – Rév.01-2006). Cette autorisation stipule que «conformément à l'article 11 du Règlement no 8 des études de cycles supérieurs, [l'auteur] concède à l'Université du Québec à Montréal une licence non exclusive d'utilisation et de publication de la totalité ou d'une partie importante de [son] travail de recherche pour des fins pédagogiques et non commerciales. Plus précisément, [l'auteur] autorise l'Université du Québec à Montréal à reproduire, diffuser, prêter, distribuer ou vendre des copies de [son] travail de recherche à des fins non commerciales sur quelque support que ce soit, y compris l'Internet. Cette licence et cette autorisation n'entraînent pas une renonciation de [la] part [de l'auteur] à [ses] droits moraux ni à [ses] droits de propriété intellectuelle. Sauf entente contraire, [l'auteur] conserve la liberté de diffuser et de commercialiser ou non ce travail dont [il] possède un exemplaire.»

REMERCIEMENTS

La réalisation de ces travaux de recherche n'aurait pu être possible sans l'aide et le soutien de nombreuses personnes. Je tiens à remercier en premier lieu mon directeur de recherche, Pr. René Roy, pour m'avoir confié cet important projet, pour toute la confiance et la liberté qu'il m'a accordé ainsi que pour les connaissances qu'il m'a transmises. René Roy est une personne dotée d'une impressionnante culture scientifique ainsi que d'un grand sens de l'humilité. Il a su m'insuffler son enthousiasme pour le projet et sa passion évidente pour la chimie des sucres.

Je remercie la Pr. France-Isabelle Auzanneau pour les corrections apportées à cet ouvrage. Je tiens à remercier le Pr. Daniel Chapdelaine pour les corrections apportées, mais aussi pour ses précieux conseils, ses discussions et pour son amitié. Je remercie le Pr. Livain Breau pour m'avoir introduit dans le monde de la recherche en chimie organique et ce, en m'accueillant dans son laboratoire lors de mon premier stage d'été.

Je tiens à remercier particulièrement le Pr. Anne Imberty et Charles Sabin pour leur inestimable collaboration au projet sur le plan des tests biologiques et des images cristallographiques.

Je remercie, le Dr. Karine Marotte et le Pr. Fernando Hernandez-Mateo, pour leur grande contribution au projet. Merci aux deux autres 'fucosyleuses', Isabelle Deguise ('dendriméreuse') et Cathy Prévile ('dissacharideuse'). Je tiens à mentionner mes étudiants stagiaires, Patrick MacFarlane et Marc Tremblay, pour ce qu'ils ont apporté à la réalisation de cette recherche. Il me fait plaisir de remercier également tous mes nombreux collègues de laboratoire, pour tout ce qu'ils m'ont apporté, pour tous ces hauts et ces bas qui nous ont fait ressembler à une vraie famille. Je voudrais dire merci à Denis Giguère pour ses collaborations, ses discussions et ses bonnes idées.

Je désire remercier bien entendu les organismes de financements qui m'ont apporté une aide financière essentiel, c'est-à-dire le CRSNG, FQRNT ainsi que les bourses de la Fondation UQAM.

Il est important pour moi de mentionner mes amis chimistes, Yanick Lafontaine et Marc-André Bonin pour leur support, leur expérience et leur fidélité. Je tiens à remercier ma famille, ma sœur Fanny pour son écoute ainsi que mes parents pour leur amour, leur fierté et leur génétique.

Cet ouvrage n'aurait jamais vu le jour sans mon copain Jean-François. Merci pour le modèle que tu m'inspires, tant sur le plan scientifique que sur le plan humain, pour ton aide considérable et pour l'amour et le bonheur dont tu me submerges chaque jour.

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES FIGURES	V
LISTE DES TABLEAUX	VIII
LISTE DES SCHÉMAS.....	X
LISTE DES ABRÉVIATIONS	XIV
RÉSUMÉ	XX
CHAPITRE I : INTRODUCTION	1
1.1 Mise en contexte	1
1.2 La fibrose kystique.....	1
1.3 Infection par <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2
1.4 Mécanismes d'adhésion	3
1.4.1 Modification de l'état de glycosylation	4
1.5 Structure de la lectine PA-III	6
1.5.1 Structure co-cristallisée avec le α -L-fucose	6
1.5.2 Ligands naturels de la PA-III	10
1.6 Stratégies de synthèse pour la préparation de dérivés α -L-fucosides	12
1.6.1 Modification en position anomérique	13
1.6.2 Modification en position C-6	14
1.7 Tests biologiques	15

1.7.1 Test d'inhibition compétitive ELLA	15
1.7.2 Titrage calorimétrique isotherme	16
1.8 Références.....	18
CHAPITRE II : SYNTHÈSE DE α -L -FUCOPYRANOSIDES DE <i>O</i> -, <i>S</i> - ET <i>C</i> -ARYLES	21
2.1 Introduction.....	21
2.2 Synthèse de α -L-fucopyranosides de <i>O</i> -aryle	22
2.3 Synthèse d'un α -L-fucopyranoside de thiophényle.....	27
2.4 Synthèse d'un dérivé α -L-fucopyranoside de <i>C</i> -aryle.....	28
2.5 Synthèse d' α -L-fucopyranosides de <i>O</i> -allyle et <i>O</i> -prop-2-ynyle	30
2.6 Test d'inhibition compétitive ELLA : résultats	32
2.7 Conclusions	35
2.8 Références.....	37
CHAPITRE III : SYNTHÈSE DE FUCOSIDES POSSÉDANT UN HÉTÉROCYCLE COMME PHARMACOPHORES.....	39
3.1 Introduction.....	39
3.2 Seconde génération de glycomimétiques : triazoles <i>O</i> -, <i>N</i> - et <i>C</i> - α -fucopyranosides	40
3.2.1 Le triazole comme pharmacophore	40
3.2.2 Synthèse des triazoles.....	40
3.2.3 Préparation de dérivés azotures.....	42

3.2.4 Formation d' α -L-fucopyranosides de <i>O</i> -triazole par 'Click Chemistry'	45
3.2.5 Formation de α -L-fucopyranosides de <i>C</i> -triazole par 'Click Chemistry'	47
3.2.6 Formation de α -L-fucopyranosides de <i>N</i> -triazole par 'Click Chemistry'	52
3.2.7 Test d'inhibition compétitive ELLA : résultats.....	53
3.2.8 Conclusions	59
3.3 Seconde génération de glycomimétiques : isoxazoles <i>O</i> - et <i>C</i> - α -fucopyranosides	59
3.3.1 L'isoxazole comme pharmacophore	59
3.3.2 Synthèse des isoxazoles	60
3.3.3 Test d'inhibition compétitive ELLA : premiers résultats.....	68
3.3.4 Structure de la lectine PA-III <i>co</i> -cristallisée avec le composé 57	68
3.3.5 Optimisation de la structure du composé 57 et exploration de pharmacophores de type isoxazole.....	71
3.3.6 Réduction de la cétone portée par l'isoxazole du composé 53	73
3.3.7 Préparation de l'analogue désoxy par cycloaddition 1,3-dipolaire ...	75
3.3.8 Tentative de préparation de l'analogue <i>C</i> -fucoside du composé 57 par cycloaddition 1,3-dipolaire.....	77
3.3.9 Test d'inhibition compétitive ELLA : résultats.....	81
3.3.10 Conclusions	85
3.4 Triazoles et isoxazoles : conclusions générales.....	86
3.5 Références.....	89
CHAPITRE IV : SYNTHÈSE DE α -L-FUCOPYRANOSIDES MODIFIÉS EN POSITION C-6.....	94

4.1 Introduction.....	94
4.1.1 Synthèse du méthyle 6,7,8-tridesoxy-L-galacto-oct-7-enoside	94
4.1.2 Test d'inhibition compétitive ELLA : résultats.....	96
4.2 Synthèse d'oléfine en position C-6 du α -L-fucopyranoside de méthyle.....	98
4.2.1 Réactions de métathèse d'oléfines	98
4.2.2 Catalyseurs	99
4.2.3 Mécanisme et types d'applications.....	102
4.2.4 Synthèse d'une oléfine disubstituée en position 6.....	105
4.2.4 Synthèse d'oléfines disubstituées en position anomérique	107
4.2.5 Test d'inhibition compétitive ELLA : résultats.....	108
4.3 Synthèse diastéréosélective de chaînes dihydroxylées en position C-6 du α -L-fucopyranoside de méthyle	109
4.3.1 Dihydroxylation asymétrique de Sharpless : Introduction	109
4.3.2 Dihydroxylation asymétrique en position 6 du <i>OMe</i> - α -L-fucoside	114
4.4 Synthèse d'un homologue du L-galactose.....	115
4.5 Conclusions	117
4.6 Références.....	119
CHAPITRE V : CONCLUSIONS GÉNÉRALES	123
CHAPITRE VI : MATÉRIEL ET MÉTHODES	125
6.0 Généralités	125
6.1 Modes opératoires et caractérisations	127
6.2 Références.....	196

LISTE DES FIGURES

Figure 1.1 Bactérie <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2
Figure 1.2 Colonisation chronique des poumons par <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	5
Figure 1.3 Lectine tétramérique PA-III en présence de deux ions calcium (en orange) et du ligand L-fucose (en bâtonnet) (résolution de 1.0 Å)	7
Figure 1.4 Interactions du site de liaison de la PA-III avec deux ions calcium (en orange) et le L-fucose (en bâtonnet) (résolution de 1.0 Å)	8
Figure 1.5 Surface électrostatique (violet pour négatif, orange pour positif) du site de liaison de la PA-III contenant deux ions calcium (en rose) et le ligand L-fucose (en bâtonnet).....	8
Figure 1.6 Représentation de la densité électronique autour du L-fucose lié à la sous-unité A de la PA-III en présence des ions calcium (en orange)	9
Figure 1.7 Surface électrostatique du site de liaison de la PA-III contenant deux ions calcium (en rose) et les ligands trisaccharides Le ^a et Le ^x (en bâtonnet)	11
Figure 1.8 Représentation schématique du principe du test ELLA de type	17
Figure 1.9 Représentation schématique du principe du test ELLA de type 2	17
Figure 2.1 Le composé α -L-fucopyranoside de <i>p</i> -nitrophényle	21
Figure 2.2 Effet anomérique.....	26
Figure 2.3 Composés aryles testés par inhibition compétitive ELLA.....	33
Figure 2.4 Courbe du pourcentage d'inhibition de l'adhésion de la PA-III en fonction de la concentration en (μ M) (test type 2)	34
Figure 3.1 Analogues testés en inhibition compétitive ELLA	54
Figure 3.2 Courbe du pourcentage d'inhibition de l'adhésion de la PA-III en fonction de la concentration en (μ M) (test type 2)	56
Figure 3.3 Analogues testés en inhibition compétitive ELLA	57
Figure 3.4 Classification de Sustmann : trois types d'addition.....	63
Figure 3.5 Surface de Connolly du site de liaison de la PA-III contenant le composé 57 (en bâtonnet).....	69

Figure 3.2	Courbe du pourcentage d'inhibition de l'adhésion de la PA-III en fonction de la concentration en (μ M) (test type 2)	56
Figure 3.3	Analogues testés en inhibition compétitive ELLA	57
Figure 3.4	Classification de Sustmann : trois types d'addition	63
Figure 3.5	Surface de Connolly du site de liaison de la PA-III contenant le composé 57 (en bâtonnet).....	69
Figure 3.6	Surface de Connolly du site de liaison de la PA-III contenant le composé 57 (en bâtonnets gris) superposé au L-fucose (en bâtonnets jaunes).....	70
Figure 3.7	Analogues isoxazoles testés en inhibition compétitive ELLA	82
Figure 3.8	Courbe du pourcentage d'inhibition de l'adhésion de la PA-III en fonction de la concentration en (μ M) (test ELLA type 2)	84
Figure 3.9	Analogues testés en inhibition compétitive ELLA	85
Figure 3.10	Meilleurs inhibiteurs de l'adhésion de la PA-III au L-fucose	87
Figure 3.11	Affinités relatives des composés fucosides possédant un pharmacophore de type hétérocyclique.....	88
Figure 4.1	Rayon X de la structure cristalline du composé 78	96
Figure 4.2	Analogues testés en inhibition compétitive ELLA	96
Figure 4.3	Divers catalyseurs employés en métathèse d'oléfines	100
Figure 4.4	Exemples de produits naturels synthétisés par RCM.....	103
Figure 4.5	Composés 88 et 89 testés par inhibition compétitive ELLA	108

Figure 4.6 Ligands chiraux les plus communs employés dans la dihydroxylation asymétrique de Sharpless	111
Figure 4.7 Relations entre la structure du ligand et la liaison à OsO ₄ ainsi que le ratio de la réaction	112
Figure 4.8 Les ligands naturels L-fucose et L-galactose	116

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1.1	11
Spécificité de la PA-III pour divers saccharides naturels	11
Tableau 2.1	26
Optimisation de la réaction de <i>O</i> - glycosylation pour la synthèse du composé 2	26
Tableau 2.2	31
Optimisation de la réaction de <i>O</i> - glycosylation pour la synthèse du composé 12	31
Tableau 2.3	33
Résultats de l'inhibition de l'adhésion de la PA-III au α -L-fucose (test type 1)	33
Tableau 2.4	34
Résultats de l'inhibition de l'adhésion de la PA-III au α -L-fucose (test type 2)	34
Tableau 3.1	47
Rendement de cycloaddition pour chaque dérivé azoture	47
Tableau 3.2	55
Résultats de l'inhibition de l'adhésion de la PA-III au α -L-fucose (test type 1)	55
Tableau 3.3	55
Résultats de l'inhibition de l'adhésion de la PA-III au α -L-fucose (test type 2)	55
Tableau 3.4	58
Résultats de l'inhibition de l'adhésion de la PA-III au α -L-fucose (test type 1)	58
Tableau 3.5	58
Résultats de l'inhibition de l'adhésion de la PA-III au α -L-fucose (test type 2)	58
Tableau 3.6	65
Optimisation des conditions de réaction pour la synthèse d'isoxazoles employant le propynyle 12 comme dipolarophile	65
Tableau 3.7	82
Résultats de l'inhibition de l'adhésion de la PA-III au α -L-fucose (test type 1)	82
Tableau 3.8	83
Résultats de l'inhibition de l'adhésion de la PA-III au α -L-fucose (test type 2)	83
Tableau 3.9	85

Tableau 3.9 Résultats de l'inhibition de l'adhésion de la PA-III au α -L-fucose (test ELLA type 2).....	85
Tableau 3.10 Résultats de la Titration Calorimétrique Isotherme (ITC).....	87
Tableau 4.1 Résultats de l'inhibition de l'adhésion de la PA-III au α -L-fucose (test ELLA type 2).....	97
Tableau 4.2 Résultats de l'inhibition de l'adhésion de la PA-III au α -L-fucose (test ELLA type 1).....	109

LISTE DES SCHÉMAS

Schéma 1.1	Modifications proposées de la structure du L-fucose	13
Schéma 2.1	Synthèse des composés α -fucosides 2 et 5 par réaction de <i>O</i> -glycosidation utilisant la catalyse acide de Lewis	23
Schéma 2.2	Synthèse du composé 6 par réaction de α - <i>O</i> -glycosidation.....	23
Schéma 2.3	Mécanisme réactionnel d'une glycosidation avec assistance anchimérique catalysée par le $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$	25
Schéma 2.4	Synthèse du thioglycoside 8 en présence de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$	28
Schéma 2.5	Synthèse des L-fucosides 10 et 11 de <i>C</i> -aryle par une réaction de type Friedel-Craft.....	29
Schéma 2.6	Synthèse du composé 12 par <i>O</i> - glycosylation	30
Schéma 2.7	Synthèse du composé allyle 14 par réaction de <i>O</i> -glycosylation.....	32
Schéma 3.1	Formation de 1,2,3-triazoles via une cycloaddition 1,3-dipolaire	41
Schéma 3.2	Formation des dérivés azotures 24-26.....	43
Schéma 3.3	Formation des dérivés azotures 27 et 28 à partir d'acides aminés	43
Schéma 3.4	Équilibre conformationnel <i>cis-trans</i> de l'azoture 28	44
Schéma 3.5	Synthèse d'un 1,2,3-triazole 1,4-disubstitué catalysée par le cuivre(I)	45
Schéma 3.6	Mécanisme du cycle catalytique proposé par Sharpless <i>et al.</i>	46
Schéma 3.7	Synthèse de L-fucosides de triazole catalysée par le cuivre(I).....	46
Schéma 3.8	Schéma rétro-synthétique pour la synthèse de α -L-fucosides de <i>C</i> -triazoles	48
Schéma 3.9	Synthèse de l' α -L-fucopyranoside de <i>C</i> -allyle 35	49
Schéma 3.10	Synthèse de l'anomère α pur du <i>C</i> -fucopyranoside d'allyle 35.....	49
Schéma 3.11	Synthèse du propyne 38.....	50
Schéma 3.12	Mécanisme de l'homologation d'Ohira-Bestmann.....	50
Schéma 3.13	Synthèse de α -L-fucopyranosides de <i>C</i> -triazole	51
Schéma 3.14	Oxydation du composé 37 en composé 41 par le PCC.....	51
Schéma 3.15	Formation du composé azoture 42	52

Schéma 3.8	Schéma rétro-synthétique pour la synthèse de α -L-fucosides de C-triazoles	48
Schéma 3.9	Synthèse de l' α -L-fucopyranoside de C-allyle 35	49
Schéma 3.10	Synthèse de l'anomère α pur du C-fucopyranoside d'allyle 35	49
Schéma 3.11	Synthèse du propyne 38	50
Schéma 3.12	Mécanisme de l'homologation d'Ohira-Bestmann.....	50
Schéma 3.13	Synthèse de α -L-fucopyranosides de C-triazole	51
Schéma 3.14	Oxydation du composé 37 en composé 41 par le PCC.....	51
Schéma 3.15	Formation du composé azoture 42	52
Schéma 3.16	Synthèse de triazole par réaction de 'Click Chemistry' entre l'azoture 42 et l'alcool propargylique	53
Schéma 3.17	Méthodes générales pour la préparation d'oxyde de nitrile.....	60
Schéma 3.18	Méthode de Hassner : Activation de la fonction nitro par le Boc ₂ O puis formation de l'oxyde de nitrile après déshydratation	61
Schéma 3.19	Méthode de Carreira : Déshydratation d'acides hydroxamiques O-silylés en présence de Tf ₂ O/Et ₃ N	61
Schéma 3.20	Préparation des isoxazoles : deux orientations possibles lors de la cycloaddition 1,3-dipolaire.....	62
Schéma 3.21	Mécanisme réactionnel de la cycloaddition 1,3-dipolaire en présence de CAN (IV).....	66
Schéma 3.22	Formation de l'isoxazoline 56 par cycloaddition 1,3-dipolaire avec l'allyle 14	67
Schéma 3.23	Déprotection des composés 53 et 54 en conditions de Zemplén.....	68

Schéma 3.24	Stratégie de modification de la structure du composé 57	72
Schéma 3.25	Réduction diastéréosélective du composé 53	74
Schéma 3.26	Mécanisme de la réduction diastéréosélective au CBS	74
Schéma 3.27	Mécanisme de la formation <i>in situ</i> de l'oxyde de nitrile à partir de l'isocyanate de phényle	76
Schéma 3.28	Préparation des analogues désoxy 61 et 62 par cycloaddition 1,3-dipolaire	77
Schéma 3.29	Deux voies de synthèse pour la préparation du dipolarophile 66	78
Schéma 3.30	Réaction d'hydroboration oxydative	79
Schéma 3.31	Réaction radicalaire et formation du produit secondaire 69	80
Schéma 4.1	Synthèse du composé 76 à partir du D-mannose par le Dr. Karine Marotte	95
Schéma 4.2	Synthèse de l'anomère pur α du composé 78	95
Schéma 4.3	Différentes applications de divers types de réaction de métathèse d'oléfines	99
Schéma 4.4	Cycle catalytique de la métathèse croisée	104
Schéma 4.5	Synthèse de l'oléfine disubstituée 84 par réaction de CM	106
Schéma 4.6	Préparation de l'oléfine 83 à partir de la L-phénylalanine	106
Schéma 4.7	Préparation de l'oléfine 85 à partir de la L-proline	107
Schéma 4.8	Synthèse de l'oléfine disubstituée 86 par réaction de CM	107

Schéma 4.9 Synthèse de l'oléfine disubstituée 87 par réaction CM	108
Schéma 4.11 Cycle catalytique de la réaction de dihydroxylation asymétrique avec $K_3[Fe(CN)_6]$ comme co-oxydant.....	113
Schéma 4.12 Représentation schématique du mécanisme concerté [3+2]' et du mécanisme en deux étapes de l'osmaoxétane ¹⁹⁹	113
Schéma 4.13 Mnémonique de Sharpless pour la dihydroxylation asymétrique.....	114
Schéma 4.14 Dihydroxylation asymétrique de l'oléfine 77 avec l'AD-mix α	115
Schéma 4.15 Dihydroxylation asymétrique de l'oléfine 91 avec l'AD-mix β	115
Schéma 4.16 Synthèse du composé 93 en 3 étapes à partir de 77	117

LISTE DES ABRÉVIATIONS

α	Alpha
Ac	Acétyle
Ac ₂ O	Anhydride acétique
ACS	Grade de réactif de l'American Chemical Society
AcOEt	Acétate d'éthyle
AD	Asymmetric dihydroxylation, anglais, dihydroxylation asymétrique
ADMET	Acyclic diene metathesis polymerization, anglais, polymérisation de métathèse de diènes acycliques
AIBN	Azobisisobutyronitrile
Asp	Acide aspartique
aq.	Aqueux
β	Béta
9-BBN	9-Borabicyclo[3.3.1]nonane
Bn	Benzyle
Boc ₂ O	di- <i>tert</i> -butyloxycarbonate
BSA	Bovine serum albumin, anglais, albumine sérique bovine
Bu ₃ SnH	Hydruure de tributylétain
Bz	Benzoyle
°C	Degré Celsius
CAN(IV)	Cerium(IV) Ammonium Nitrate
cat.	Catalytique
CBS	Corey, Bakshy, Shibata. Oxazaborolidine de Corey.
CCM	Chromatographie sur couche mince
CFTR	Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, anglais, régulateur de la perméabilité transmembranaire de la fibrose kystique

CH ₂ Cl ₂	Dichlorométhane
CM	Cross metathesis, anglais, métathèse croisée
cm	Centimètre
COSY	Correlation spectroscopy, anglais, Spectroscopie de corrélation H-H
Cy	Cyclohexyle
DHQ	Dihydroquinine
DHDQ	Dihydroquinidine
PHAL	Phtalazine
DIBAL-H	Hydruure de diisobutylaluminium
DIPEA	Diisopropyléthylamine
DMAP	Diméthylaminopyridine
DMF	Diméthylformamide
DMSO	Diméthylsulfoxyde
<i>E</i>	<i>E</i> de entgegen, allemand, opposé
	Symbole de configuration pour un alcène disubstitué
ed	Excès diastéréomérique
ELLA	Enzyme linked lectin assay, anglais,
éq.	Équivalent
Et	Éthyle
Et ₂ O	Oxyde de diéthyle
EtOH	Éthanol
Et ₃ N	Triéthylamine
FK	Fibrose kystique
Fuc	Fucopyranose
g	Gramme
G	Enthalpie libre
GlcNAc	N-acétylglucosamine
Gly	Glycine
Grubbs	Benzylidène-bis(tricyclohexylphosphine)dichlororuthénium

Gurbbs II	Benzylidène[1,3-bis(2,4,6-triméthylphényl)-2-imidazolidinylidène]dichloro-(tricyclohexylphosphine) ruthénium
H	Enthalpie standard
HETCOR	Heteronuclear correlation spectroscopy, anglais, spectroscopie de corrélation hétéronucléaire
Hex	Hexane
HOBt	1-Hydroxybenzotriazole
HOMO	Highest Occupied Molecular Orbital, anglais, orbitale occupée la plus haute en énergie
Hz	Hertz
IC ₅₀	Concentration requise pour 50% d'inhibition
IES	Ionisation Électrospray
IRTF	Infrarouge à transformé de Fourier
ITC	Titration calorimétrique isothermique
Ka	Constante d'affinité
Kd	Constance de dissociation
L	Litre
LUMO	Lowest Unoccupied Molecular Orbital, anglais, orbitale inoccupée la plus basse en énergie
M	Molaire, concentration (mol/L)
M ⁺	Ion moléculaire
<i>m</i>	Méta
Md	Marque déposée
Me	Méthyle
MeOH	Méthanol
mg	Milligramme
MHz	Mégahertz
mL	Millilitre
mmol	Millimole

mol	Mole
m/z	Rapport masse/charge (en SM)
NCS	N-chlorosuccinimide
Noe	Nuclear Overhauser effect, anglais, effet nucléaire Overhauser
<i>o</i>	Ortho
OMF	Orbitale moléculaire frontière
<i>p</i>	Para
<i>P.</i>	<i>Pseudomonas</i>
PA	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
PA-IL	Lectine I de <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
PA-III	Lectine II de <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
PCC	Pyridinium chlorochromate
pf	Point de fusion (°C)
Ph	Phényle
Phe	Phénylalanine
ppm	Partie par million
Pro	Proline
Pyr	Pyridine
<i>R</i>	<i>R</i> de <i>rectus</i> , latin, droit
	Symbole de configuration absolue (selon Cahn-Ingold-Prelog)
Rdt	Rendement
RCM	Ring-closing metathesis, anglais, métathèse de fermeture de cycle
RMN	Résonnance magnétique nucléaire
ROM	Ring-opening metathesis, anglais, métathèse d'ouverture de cycle
ROMP	Ring-opening metathesis polymerization, anglais, polymérisation de métathèse d'ouverture de cycle
<i>S</i>	<i>S</i> de <i>sinister</i> , latin, gauche
	Symbole de configuration absolue (selon Cahn-Ingold-Prelog)
S	Entropie standard

Ser	Sérine
SM(IES)	Spectrométrie de masse en ionisation par électrospray
<i>t</i>	Tert
¹ Bu	<i>tert</i> -butyle
¹ BuOH	<i>tert</i> -butanol
TBAB	Tetrabutylammonium bromide, anglais, bromure de tétrabutylammonium
TBDMS	<i>tert</i> -butyldiméthylsilyle
Tf	Trifluorométhanesulfonate
THF	Tétrahydrofurane
TMS	Triméthylsilane
t.p	Température pièce
Z	Z de <i>zusammen</i> , allemand, ensemble Symbole de configuration pour un alcène

En RMN :

δ	Déplacement chimique
b	Broad, anglais, large
d	Doublet
dd	Doublet de doublets
dt	Doublet de triplets
dq	Doublet de quartets
ddd	Doublet de doublets dédoublés
q	Quartet
J	Constante de couplage (Hz)
m	Multiplet
s	Singulet
t	Triplet
bs	Broad singulet, anglais, large singulet

bd	Broad doublet, anglais, large doublet
bdd	Broad doublet of doublet, anglais, large doublet de doublet
bq	Broad quartet, anglais, large quartet

RÉSUMÉ

Cet ouvrage présente la synthèse d'analogues du L-fucose comme inhibiteur de l'adhésion de la bactérie *Pseudomonas aeruginosa* (PA), dont la colonisation des poumons est mortelle chez les patients atteints de fibrose kystique. Ces dérivés fucosides devaient être reconnus de la PA-IIL, une lectine produite par la bactérie, ce qui leur permettra d'empêcher l'adhésion de *P. aeruginosa* aux poumons des patients atteints de la maladie. La préparation de *O*-, *C*-, *N*- et *S*- α -L-fucosides a été effectuée principalement à partir des réactions de *O*-glycosylation, de 'Click Chemistry' et de cycloadditions 1,3-dipolaires. La synthèse des dérivés α -L-fucosides a été réalisée en peu d'étapes, avec de bons rendements et avec un contrôle sur la configuration anomérique, ce qui a permis le développement de nouvelles méthodologies de synthèse sur des glycomimétiques. Le design rationnel de nos analogues fucosides se base sur des images cristallographiques présentant les interactions entre la PA-IIL et son ligand naturel le L-fucose. Une image cristallographique du complexe formé par un fucoside synthétique (composé **57**) et la PA-IIL, a même pu être obtenue nous fournissant ainsi des informations supplémentaires. C'est à partir de ces nouvelles données qu'une exploration du pharmacophore de ce fucoside a été effectuée. L'insertion de pharmacophores en position C-6 du L-fucose a également été effectuée. La synthèse du 6,7,8-trideoxy-L-galacto-oct-7-énose a été réalisée avec un bon rendement global par le Dr. Karine Marotte. La fonction allyle en position C-6 a ainsi pu être fonctionnalisée par les réactions de métathèse croisée et de dihydroxylation asymétrique. Un homologue du L-galactose a également été préparé en deux étapes. Des résultats préliminaires en inhibition compétitive (tests ELLA) ont démontré que la lectine PA-IIL pouvait avoir une affinité 14 fois plus élevée pour certains de nos analogues, qu'elle en avait pour le fucose présent chez le trisaccharide Lewis a, le ligand naturel présumé de la bactérie. Les trois composés ayant démontré le meilleur potentiel d'inhibition sont des fucosides possédant des pharmacophores de type triazole et isoxazole. De tels agents anti-adhésion pourraient représenter une thérapie alternative ou un complémentaire aux antibiotiques dans le traitement d'infections mortelles.

CHAPITRE I

INTRODUCTION

1.1 Mise en contexte

L'introduction se divise en deux parties majeures. La problématique sera tout d'abord exposée en détails sous son aspect thérapeutique afin de permettre une meilleure compréhension et appréciation de la visée globale du projet. L'objectif du projet, sous un point de vu plus chimique sera discuté à la toute fin de cette introduction. Les diverses méthodologies de synthèse employées dans la préparation des dérivés fucosides seront détaillées au fur et à mesure tout au long des chapitres.

1.2 La fibrose kystique

La fibrose kystique est une maladie héréditaire qui affecte plus de 3,000 personnes au Canada. Elle se traduit principalement par une affliction pulmonaire chronique accompagnée d'une toux persistante, d'une détresse respiratoire, de teneurs élevées en chlore et sodium dans la sueur et d'une insuffisance pancréatique exocrine.¹ La mutation génétique induisant cette maladie à caractère récessif autosomique se situe au niveau du gène régulateur de la perméabilité transmembranaire de la fibrose kystique (CFTR), qui code pour une protéine de canaux à ions chlorures.^{2,3} Ce dérèglement engendre une importante augmentation de la viscosité du mucus recouvrant les voies aériennes,^{4,5} créant ainsi un environnement propice aux infections bactériennes. Les peptides cationiques antibactériens du système immunitaire peuvent être inactivés par des concentrations élevées en sel.^{6,7} Certains traitements servant à soigner les complications respiratoires de la fibrose kystique sont déjà en vigueur. Les traitements de clairance des

voies respiratoires comme le dextran,^{8,9} les broncho-dilatateurs¹⁰ et les mucolytiques comme la dornase alfa humaine recombinante (rhDNase)¹¹ sont employés afin de réduire l'obstruction des voies respiratoires.

1.3 Infection par *Pseudomonas aeruginosa*

Un aspect important de la maladie pulmonaire de la fibrose kystique est l'infection par la bactérie *Pseudomonas aeruginosa*. L'infection chronique causée par cette bactérie représente la principale cause de mortalité chez les personnes atteintes de fibrose kystique.^{12,13} En effet, on retrouve *P. aeruginosa* dans les cultures d'expectorations de près de 70% des patients atteints de fibrose kystique.¹⁴ Ce pathogène est de plus associé à des taux accrus de baisse de fonctions pulmonaires.¹⁵ *Pseudomonas aeruginosa* est une bactérie ubiquitaire, opportuniste et versatile que l'on retrouve principalement dans les milieux humides comme les sols ainsi que les tissus végétaux et animaux. Elle joue un rôle important dans l'écologie du sol et possède une capacité remarquable de dégradation. Sa versatilité nutritionnelle lui permet de survivre jusque dans l'eau distillée ainsi que dans le désinfectant en solution.¹⁶ Elle se présente sous la forme d'un bâtonnet mobile à gram-négatif exprimant un pigment vert appelé pyocyanine tel que présenté par la figure 1.1.¹⁶



Figure 1.1 Bactérie *Pseudomonas aeruginosa*

Considérée comme une bactérie multi résistante, *Pseudomonas* a la capacité d'acquérir une résistance contre plusieurs classes d'antibiotiques et pose ainsi un défi clinique important.

Les souches de *P. aeruginosa* sont souvent présentes dans l'environnement et peuvent gravement infecter les personnes dont le système immunitaire est affaibli et plus particulièrement les patients atteints de la fibrose kystique.¹⁷ Précisément, cette bactérie représente l'une des trois plus grandes causes d'infections opportunistes chez l'humain.¹⁸ La virulence du microorganisme est associée à sa capacité à adhérer à la surface cellulaire hôte, à former des films biologiques et à sécréter des enzymes hydrolytiques et ainsi que des toxines.¹⁹ En effet, la majorité des souches deviennent mucoïdes en produisant de l'alginate et forment alors un film biologique, ce qui augmente la viscosité du mucus qui obstrue ainsi davantage les voies respiratoires. De plus, le film biologique et la capsule d'alginate permettent la persistance chronique de la bactérie et ce, en nuisant au bon fonctionnement du système immunitaire, notamment en empêchant la fixation d'anticorps spécifiques et l'attachement de cellules immunitaires. Finalement, ce biofilm constitue une barrière ionique contre le passage de certains antibiotiques.^{1,20} Il n'existe présentement aucun traitement efficace pouvant enrayer l'infection à *Pseudomonas* et la majorité des personnes à risque reposent étroitement en contact avec le pathogène dans les milieux hospitaliers.

1.4 Mécanismes d'adhésion

De nombreux défauts moléculaires peuvent en partie expliquer pourquoi *P. aeruginosa* (PA) colonise la majorité des patients atteints de fibrose kystique, en entraînant leur mort dans 90% des cas. En premier lieu, la production anormale de mucus déshydraté et visqueux invalide la fonction protectrice du mucus et des cils qui contribuent normalement à évacuer les microorganismes. De plus, tel que mentionné précédemment, la haute teneur en sels du système respiratoire inhibe les peptides antimicrobiens

protecteurs.²¹ Finalement, les cellules épithéliales pulmonaires des patients souffrant de la maladie présentent davantage de récepteurs reconnus spécifiquement par la bactérie, ce qui favorise son adhérence. Pour PA, les glycoconjugués présents à la surface des cellules épithéliales et des mucines (principales composantes du mucus), se comportent comme des cibles spécifiques et sont ainsi impliquées dans l'établissement de l'infection.²² Il est important à ce niveau de comprendre par quels mécanismes *Pseudomonas* parvient à adhérer aux surfaces pulmonaires cependant, même si certaines des lectines (protéines se liant aux sucres) de la bactérie ont été étudiées, leur rôle exact dans la reconnaissance et l'adhésion est loin d'être bien compris.

Les flagellines qui reconnaissent les oligosaccharides des mucines²³ et les adhésines localisées sur les pili du pathogène²⁴ jouent un rôle dans l'adhésion bactérienne. Deux lectines solubles, PA-IL et PA-III, reconnaissant respectivement le D-galactose et le L-fucose de manière spécifique,²⁵ ont également été identifiées comme étant des éléments majeurs dans le processus d'adhésion. Les lectines sont une classe de protéines se liant spécifiquement et de manière réversible et non catalytique aux saccharides. La PA-IL et PA-III sont constituées de quatre sous unités de 12.7 kDA²⁶ et 11.7 kDA,²⁷ respectivement. Ces lectines solubles sont associées avec la membrane interne de la bactérie,²⁸ bien qu'elles puissent cependant être exposées à la surface.^{28,29} La lectine PA-III est aussi associée aux facteurs de virulence cytotoxique, bien que son rôle précis demeure incompris.

1.4.1 Modification de l'état de glycosylation

Le défaut génétique responsable de la fibrose kystique modifie, par un mécanisme inconnu, les processus de glycosylation chez les personnes atteintes de la maladie. Ces changements surviennent au niveau des glycoconjugués des surfaces épithéliales et des mucines pulmonaires et salivaires, et se traduisent par une augmentation d'oligosaccharides fucosylés de type Lewis, souvent accompagnée de sialylation et/ou

sulfatation.³⁰ La bactérie PA colonise plus facilement les poumons d'une personne atteinte de fibrose kystique, puisqu'elle reconnaît les résidus L-fucose présents en quantité accrue à leur surface. Une fois adhérente à la surface pulmonaire par le biais de sa lectine PA-IIL, *Pseudomonas* pénètre activement ou passivement à l'intérieur de la masse hypoxique du mucus.³¹ Tel que mentionné précédemment, lors de leur colonisation, ces bactéries existent principalement sous forme de film biologique et de cette manière, elles s'encapsulent dans la matrice interne adoptant ainsi un métabolisme anaérobie.³² Des études préliminaires par Loris *et al.* ont suggéré que la PA-IIL pouvait être impliquée dans la formation du film biologique. Les étapes de colonisation chronique des poumons par PA sont résumées à la figure 1.2.

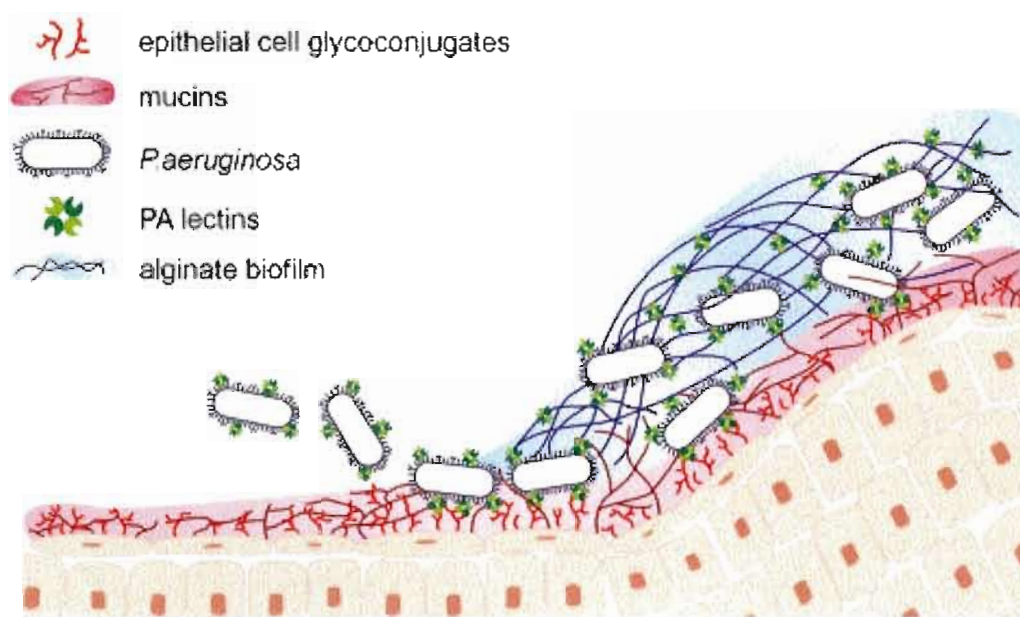


Figure 1.2 Colonisation chronique des poumons par *Pseudomonas aeruginosa*³²

Une fois établies chez les patients, les infections respiratoires ne sont que rarement éradiquées par antibiothérapie, d'où l'intérêt pour une thérapie alternative ou complémentaire à base d'agents anti-adhésion bactérienne. Un certain nombre d'agents antipseudomonaux est disponible. Les plus couramment utilisés sont les pénicillines, les

aminoglycosides, les céphalosporines, les fluoroquinolones, les polymyxines et les monolactams.³³ L'apparition de la résistance demeure cependant un perpétuel souci. Il est important à ce niveau d'agir à un stade précoce de l'infection, soit au niveau de l'adhésion du microorganisme à la surface pulmonaire.

1.5 Structure de la lectine PA-III

La lectine PA-III est une protéine tétramérique dont chaque monomère lie deux atomes de calcium ainsi qu'un monosaccharide L-fucose. Le site de liaison des ions calcium est composé de cinq résidus acides (Glu95, Asp99, Asp101, Asp104, Glu114), de la chaîne latérale d'un résidu asparagine (Asn103) et de l'oxygène du carbonyle d'un autre résidu asparagine (Asn21).³²

1.5.1 Structure co-cristallisée avec le α -L-fucose

Les études cristallographiques du complexe PA-III/L-fucose^{32,34} ont su mettre en évidence la présence des deux ions calcium conservés dans le site de liaison, nécessaires à la reconnaissance des groupes hydroxyle du fucose (figure 1.3). Ce mode de liaison très inhabituel est responsable d'une affinité nettement supérieure ($K_a = 1.6 \cdot 10^6 \text{ M}^{-1}$)³⁵ à celles observées généralement pour les autres types d'interactions protéine-carbohydate, qui sont de l'ordre du millimolaire (10^3 M^{-1}). La présence des deux ions calcium dans le site de liaison semble pouvoir expliquer deux particularités de la PA-III : sa faible spécificité et sa grande affinité. La nécessité de la stéréochimie particulière, soit deux groupes hydroxyles équatoriaux vicinaux et un axial, pour la liaison aux calciums est désormais bien établie,³⁶ ce qui explique qu'un certain nombre de sucres puisse se lier à la PA-III.

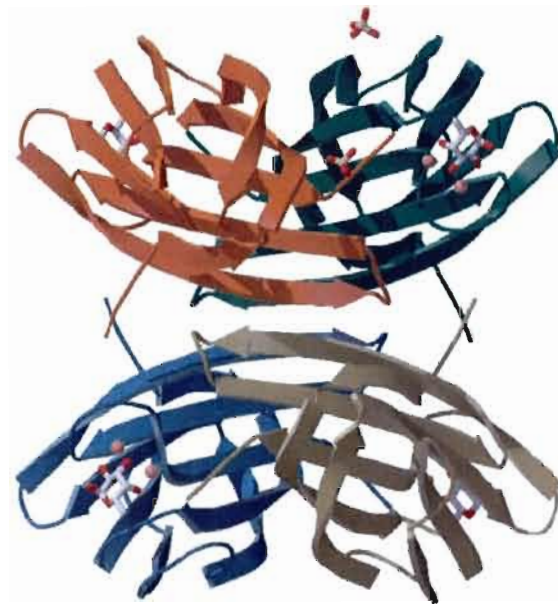


Figure 1.3 Lectine tétramérique PA-IIL en présence de deux ions calcium (en orange) et du ligand L-fucose (en bâtonnet) (résolution de 1.0 Å)³⁴

Le complexe PA-IIL/L-fucose a été entièrement caractérisé sur une base atomique par structures cristallographiques d'une résolution de 1.0 Å.³⁴ La figure 1.4 démontre que les groupements hydroxyles en O2, O3 et O4 sont impliqués dans des interactions de type électrostatique avec les ions calcium (en orange). Tel qu'observé précédemment, la stéréochimie des hydroxyles O2, O3 et O4 est très importante et le L-fucose dans sa conformation chaise habituelle ¹C₄ respecte cette agencement particulier. L'oxygène O2 se lie au premier atome de calcium, O4 au second et O3 à chacun des deux ions. Les groupes hydroxyles les plus enfouis, soient O3 et O4, donnent également un lien hydrogène (en vert) à l'Asp 99 et Gly114 respectivement. Le troisième groupement hydroxyle, O2, donne un hydrogène au groupement acide de l'Asp96. Avec la participation du NH de la Ser23, qui donne un hydrogène à l'oxygène O5 du cycle pyranose, il y a un total de quatre ponts hydrogène entre la lectine et le sucre.

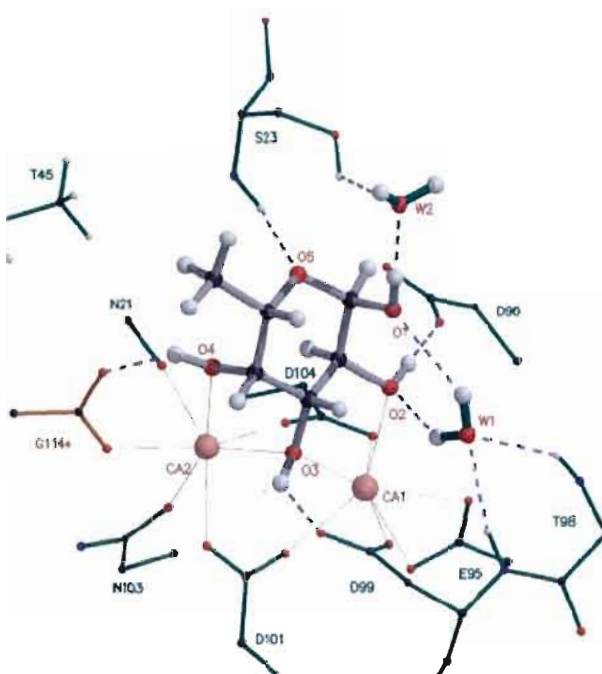


Figure 1.4 Interactions du site de liaison de la PA-IIL avec deux ions calcium (en orange) et le L-fucose (en bâtonnet) (résolution de 1.0 \AA)³⁴

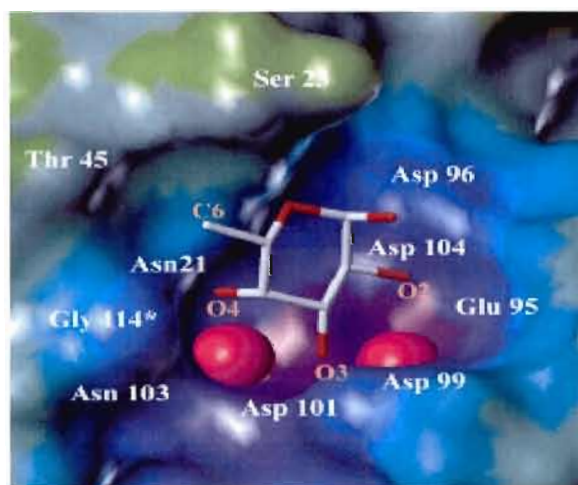


Figure 1.5 Surface électrostatique (violet pour négatif, orangé pour positif) du site de liaison de la PA-IIL contenant deux ions calcium (en rose) et le ligand L-fucose (en bâtonnet)³⁷

Une molécule d'eau (Wat1) conservée dans le site de liaison reçoit deux hydrogènes du NH de la Thr98 et Asp99 et donne un hydrogène à l'hydroxyle O2 du fucose, le second hydrogène de cette même molécule pouvant alors pointer vers le O1 du sucre. Cette molécule d'eau particulière est conservée dans les complexes PA-IIL/fucose au niveau des quatre monomères. Une seconde molécule d'eau (Wat2) stabilisant la configuration du fucose en reliant l'oxygène anomérique O1 à la chaîne latérale de la Ser23, n'est pas aussi bien conservée dans chaque monomère. En conséquence, de nombreuses possibilités pour l'orientation des protons entre la Ser23, Wat2 et l'O1 du fucose émergent. Le groupement méthyle en position 6 du fucose semble créer des interactions hydrophobes avec le groupe méthyle de la Thr45 (figures 1.4 et 1.5). La surface électrostatique de la PA-IIL démontre bien que le groupement méthyle en position 6 est inséré dans une cavité hydrophobe (figure 1.5).

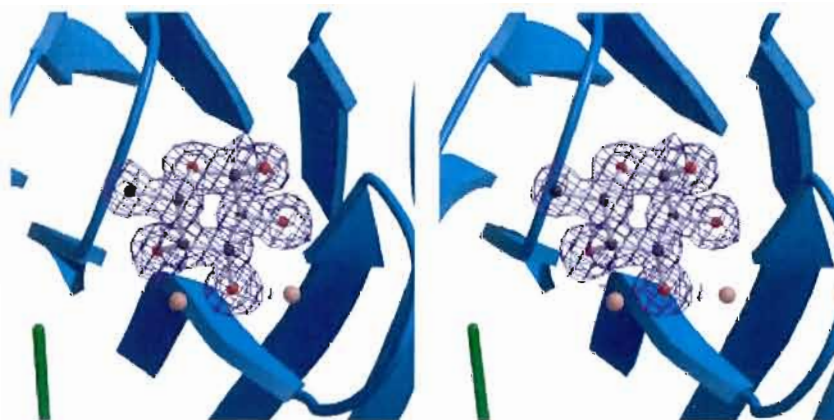


Figure 1.6 Représentation de la densité électronique autour du L-fucose lié à la sous-unité A de la PA-IIL en présence des ions calcium (en orange)³⁷

Aucun contact n'est observé entre l'oxygène anomérique O1 du fucose et la protéine. La densité électronique (figure 1.6) démontre bien un déséquilibre anomérique à cette position ($\sim 80\%$ d' α , $\sim 20\%$ de β).³⁷ L'interaction entre la lectine bactérienne PA-IIL et

les sucres est d'un type clairement distinct si l'on considère qu'il n'y a pas de contacts hydrophobes impliqués et que cette interaction démontre une affinité supérieure, en raison de la présence des deux ions calciums directement impliqués dans la liaison.

1.5.2 Ligands naturels de la PA-III

Des résultats issus de tests d'inhibition de l'héماغglutination, ont démontré que les meilleurs inhibiteurs de type monosaccharide ont été le L-fucose > L-galactose > D-arabinose > D-fructose et D-mannose, tandis que le D-galactose n'a présenté aucune activité d'inhibition.^{27,32,35} Les monosaccharides L-galactose, D-mannose et D-arabinose présentent cette même séquence particulière d'hydroxyles, soient un axial et deux équatoriaux vicinaux, et sont par conséquent bien reconnus par la PA-III, bien qu'avec différentes affinités. Les oligosaccharides du lait pouvant se lier au domaine de reconnaissance des sucres de la PA-III et jouer un rôle dans la colonisation de *P. aeruginosa*, sont limités à ceux possédant un résidu fucose lié en position 4 du GlcNAc et non en position 3.³⁸ Deux structures cristallographiques de haute résolution permettent de rationaliser cette observation (figure 1.7). Dans le Lewis a (Le^a), la liaison Fuc1-4GlcNAc positionne le O6 du GlcNAc de manière à créer une liaison hydrogène supplémentaire avec les acides aminés du site de liaison de la PA-III. Dans le cas du Lewis x (Le^x), la liaison Fuc1-3GlcNAc localise plutôt le *N*-acétyl à cette même position, ce qui crée un encombrement stérique, déforme le trisaccharide et affaiblit la liaison à la lectine.

Il est important de noter les constantes de dissociation très élevées du Lewis a et 3-fucosyllactose avec la PA-III, qui sont de 2.1×10^{-7} M et de 3.7×10^{-7} M respectivement.³⁵ La K_d PA-III/L-fucose est de 2.9×10^{-6} M. Le potentiel de différents sucres à inhiber les interactions entre la lectine PA-III et un mélange sang humain du groupe sanguin H- glycoprotéine active Le^b , a été testé. La spécificité de la PA-III pour divers saccharides naturels est montrée dans le tableau 1.1.

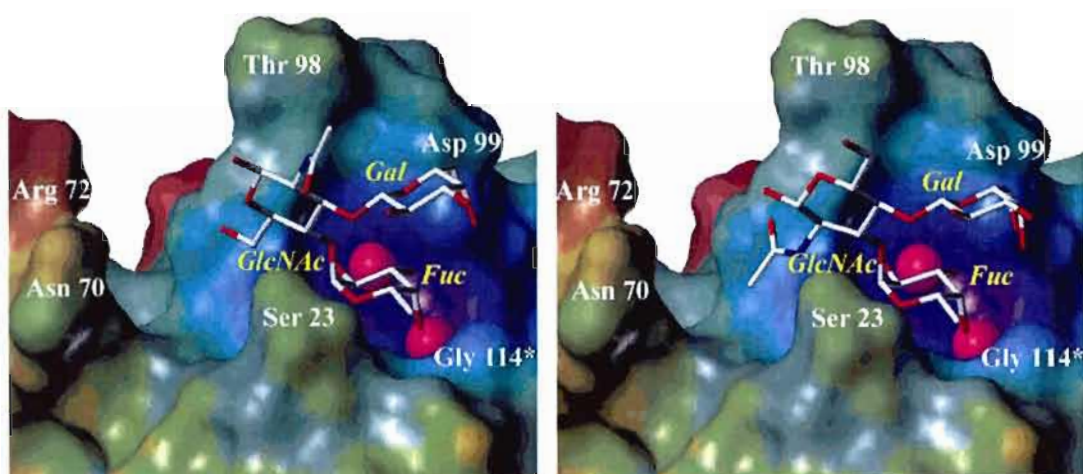


Figure 1.7 Surface électrostatique du site de liaison de la PA-IIL contenant deux ions calcium (en rose) et les ligands trisaccharides Le^a et Le^x (en bâtonnet)³⁷

Tableau 1.1

Spécificité de la PA-IIL pour divers saccharides naturels³²

Ligand PA-IIL	Affinité relative	Ligand PA-IIL	Affinité relative
Lacto-N-fuco (pentasaccharide du Le^a)	5	Lewis x	0.17
Sialyl Lewis a	3.5	Sialyl Lewis x	0.13
Lewis a	2.8	D-Arabinose	0.08
3'Fucosyllactose	1.4	D-Fructose	0.05
L-Fucose	1.0^a	D-mannose	0.04
L-galactose	0.41		

^a Pris comme valeur de référence (affinité de 1.0) pour un IC_{50} de 0.25 nM pour l'inhibition de la liaison de PA-IIL au groupe H du sang humain et à la glycoprotéine active Le^b .

1.6 Stratégies de synthèse pour la préparation de dérivés α -L-fucosides

La reconnaissance bactérienne étant en partie due à des interactions sucres-lectines, il est possible de l'inhiber de manière compétitive en mettant la lectine PA-III en contact avec un analogue synthétique du L-fucose. Le but de ce projet est de générer de nouveaux glycomimétiques α -O et C-fucosides et ce, par une variété de stratégies afin d'en évaluer le potentiel thérapeutique en tant qu'agents antagonistes de l'adhésion bactérienne. Il est nécessaire dans le design rationnel de glycomimétiques de tenir compte des interactions du L-fucose lié au domaine de reconnaissance de la PA-III. Une meilleure compréhension des interactions nous aidera dans la conception de composés dérivés des sucres pouvant être employés comme alternative aux antibiotiques utilisés dans les infections survenant chez les patients atteints de fibrose kystique. Des chemins synthétiques possibles pour le design de composés anti-adhésif de grande affinité passent par la stabilisation de la distribution des charges, par l'augmentation des interactions hydrophobes qui sont présentement minimales et par l'utilisation rationnelle de la présence de molécules d'eau conservées dans le site de liaison. Ces approches pourraient mener à des composés d'intérêt thérapeutique non seulement contre *P. aeruginosa*, mais également contre de nombreux autres dangereux pathogènes qui lui sont apparentés et qui utilisent des lectines similaires pour leur colonisation.

Afin de maximiser les interactions protéine-sucre et ainsi optimiser l'affinité de la PA-III pour un dérivé synthétique, les modifications chimiques ont été réalisées en position anomérique (C-1) ainsi qu'en position C-6. Le schéma 1.1 résume les modifications ayant été apporté au L-fucose. Nous avons envisagé la synthèse de dérivés α -C-fucosides et α -O-fucosides comme gabarit pour la préparation de plusieurs glycomimétiques possédant différents pharmacophores aux positions choisies. Ce projet a également eu pour visée le développement de nouvelles méthodologies de synthèse sur des glycomimétiques. L'objectif fut de minimiser la longueur des routes employées, augmenter les rendements, contrôler la configuration en position anomérique et

d'introduire de nouvelles structures pharmacophores et former ainsi de nouveaux ligands potentiels.

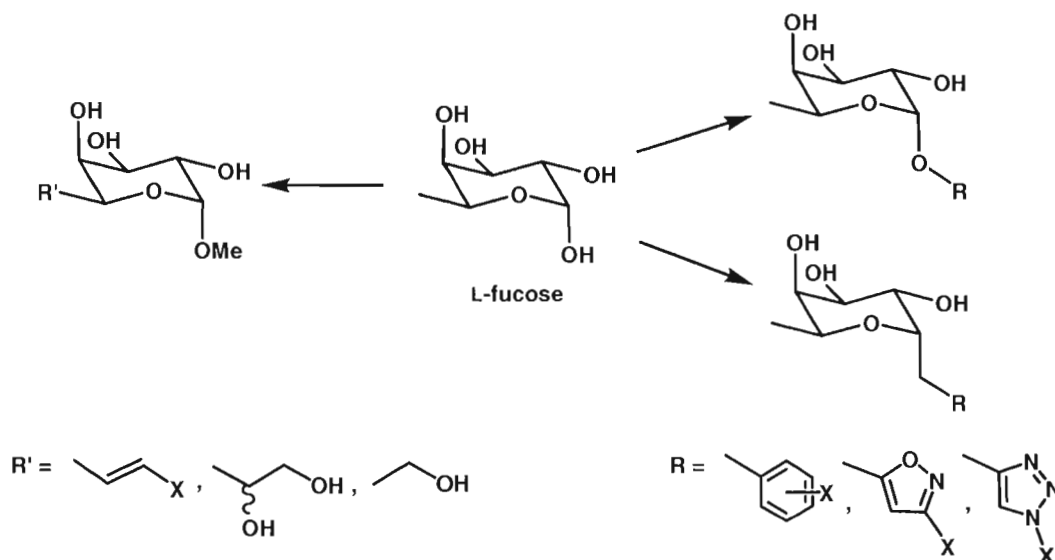


Schéma 1.1 Modifications proposées de la structure du L-fucose

1.6.1 Modification en position anomérique

Selon les études cristallographiques menées par Imberty *et al.*, l'hydroxyle en position anomérique du α -L-fucose n'établi pas de contact avec le domaine de reconnaissance de la PA-III. De plus, tel que mentionné précédemment, la PA-III se lie avec beaucoup d'affinité au trisaccharide Lewis a, plus particulièrement à la portion Fuc1-4GlcNAc. Étant donné les difficultés que peut occasionner la synthèse d'analogues de type disaccharide, l'introduction d'un pharmacophore en position anomérique, remplaçant la portion GlcNAc, représente une alternative beaucoup plus simple. La synthèse de dérivés O-glycosides s'impose en raison de leur plus grande facilité de préparation et de la présence d'un atome d'oxygène anomérique accepteur d'hydrogène. Un problème communément rencontré avec les O-glycosides est par contre leur hydrolyse rapide en

conditions physiologiques. En vertu de leur bonne stabilité en milieu physiologique, mais aussi face aux transformations chimiques, la synthèse de dérivés α -C-fucosides a également été effectuée. Des études antérieures menées par Bertozzi^{39,40} ont démontré que les C-glycosides se liaient de façon similaire aux O-glycosides dans les sites de liaisons des lectines d'origines bactériennes et virales. Puisqu'il est possible que les agents anti-adhésion bactérienne puissent être administrés sous forme d'aérosol, les règles de biodisponibilité n'ont pas toujours scrupuleusement été appliquées lors de leur élaboration. Des pharmacophores de types aromatique et hétérocycliques (triazole, isoxazole) ont entre autres été introduits en position anomérique, et ce par des réactions de glycosylation, 'Click Chemistry' et cycloaddition 1,3-dipolaire. Les tests d'inhibition d'hémagglutination menés par Gilboa-Garber *et al.* avaient permis d'avancer que le dérivé α -L-fucopyranoside de *p*-nitrophényle pouvait être un bon inhibiteur de l'adhésion de la PA-III.²⁷ Un dérivé α -L-fucoside de *S*-aryle a également été synthétisé afin d'étudier l'effet d'une substitution de l'atome d'oxygène par celui du soufre. Un avantage à ce type de modification est que les thioglycosides résistent souvent mieux à l'hydrolyse par les glycosidases, un problème communément rencontré avec divers O-glycosides qui s'hydrolysent rapidement en milieu physiologique.^{41,42} De plus, le remplacement de l'atome d'oxygène par le soufre peut apporter des conséquences géométriques et électroniques et ainsi modifier l'orientation du pharmacophore dans le site de liaison.

1.6.2 Modification en position C-6

Les études cristallographiques de Imberty *et al.* ont révélé la présence d'interactions entre le groupement méthyle en position 6 du fucose, la fonction hydroxyméthyle de la Ser23 et le groupe méthyle de la Thr45.³² Pourtant, des tests d'inhibition compétitive ELLA ont démontré que des analogues, synthétisés au laboratoire, possédant des groupements hydrophobes en position 6 étaient moins bien reconnus par la PA-III que ce qui avait été prédit. La transformation du groupement méthyle en position C-6 en

fonction plus polaire a été donc envisagée. La synthèse a partir du D-mannose d'un analogue du fucose possédant une fonction allyle en position C-6 a été réalisée afin de permettre ces modifications. La fonction allyle étant versatile, il a été possible d'employer les réactions de métathèse croisée et de dihydroxylation asymétrique pour permettre l'accès à des pharmacophores plus hydrophiles. Le L-galactose étant un ligand naturel de la PA-III, un homologue de ce sucre a été également préparé par réaction d'ozonolyse suivie d'une réduction.

1.7 Tests biologiques

Les tests d'inhibition compétitive de type ELLA ainsi que les tests de titration calorimétrique isothermique (ITC) ont été menés au CERMAV (Centre de Recherche sur les Macromolécules Végétales) à Grenoble en France, sous la direction du Pr. Anne Imberty. Ces tests ont permis de déterminer le potentiel inhibiteur des dérivés fucosides par rapport au L-fucose, les valeurs de IC_{50} des meilleurs candidats ainsi que quelques valeurs de constante d'association (K_a).

1.7.1 Test d'inhibition compétitive ELLA

Le test d'interaction ELLA (Enzyme Linked Lectin Assay) est un dosage quantitatif compétitif destiné à mesurer, dans notre cas, le potentiel d'inhibition des divers analogues synthétiques du fucose. La PA-III a été employée comme lectine et le L-fucose comme standard. Deux types de tests ELLA ont été menés sur les dérivés fucosides. Ces tests ELLA ont tous deux été réalisés sur une plaque microtitre de 96 puits. Dans le cas du test de type 1 (figure 1.8), la plaque a été tapissée par la lectine PA-III tandis que pour le test de type 2 (figure 1.9), c'est le L-fucose qui a été immobilisé au fond des puits sous forme de polymère (PAA-fucose). Les espaces

n'ayant pas été recouverts par la lectine (type 1) ou le L-fucose (type 2) ont été bloqués par du sérum d'albumine bovin (BSA), une protéine inactive. Des lavages ont été effectués avant et après l'ajout du BSA. Dans le cas du test de type 1, la plaque microtitre a ensuite été incubée en présence des inhibiteurs qui ont été mis en compétition avec le L-fucose biotinylé. À l'inverse, dans le cas du test de type 2, la plaque microtitre a été incubée en présence des inhibiteurs et de la PA-III biotinylé. Par la suite, un lavage a été effectué afin d'éliminer les sucres (inhibiteurs et L-fucose) ne s'étant pas liés à la lectine PA-III. La plaque a ensuite été incubée en présence de Streptavidine peroxydase, une protéine tétramérique se liant avec une grande affinité à la biotine couplée à une enzyme peroxydase. Lors de cette incubation, la Streptavidine peroxydase s'est liée aux résidus de fucose qui sont biotinylés et liés à la PA-III. Un substrat métabolisable par la peroxydase et dont le métabolite est détectable a ensuite été introduit dans les puits. Les couples fucose-biotine-streptavidine-peroxydase liés à la PA-III ont ainsi émis un signal mesurable en densité optique (D.O), ce qui a permis d'évaluer le degré d'inhibition de l'adhésion de la PA-III au fucose.

1.7.2 Titrage calorimétrique isotherme

Le titrage calorimétrique isothermique (ITC) est une technique permettant l'étude d'interactions de toute sorte. Elle est couramment utilisée pour étudier la fixation et la stabilité de complexe. L'ITC se base sur le principe que toute interaction libre ou absorbe une certaine quantité d'énergie. L'utilisation de cette technique couplée à un logiciel adéquat a permis de calculer, entre autres, la constante d'association, reliée à ΔG_0 . Puisque l'enthalpie (ΔH_0) a pu être mesurée, il a été facile d'en déduire l'entropie (ΔS_0), permettant ainsi de tout connaître de la liaison. Cette technique récente est encore peu utilisée pour l'étude de systèmes protéine/polysaccharide.

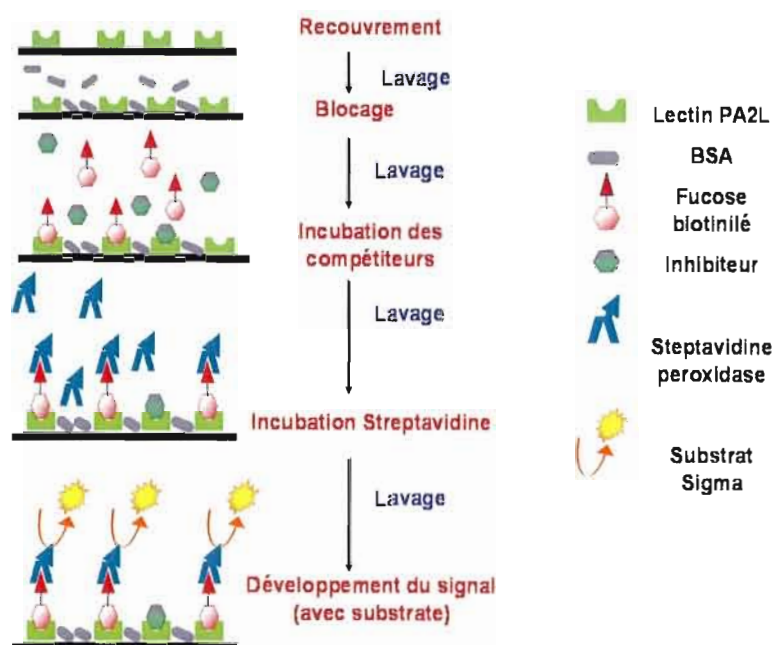


Figure 1.8 Représentation schématique du principe du test ELLA de type

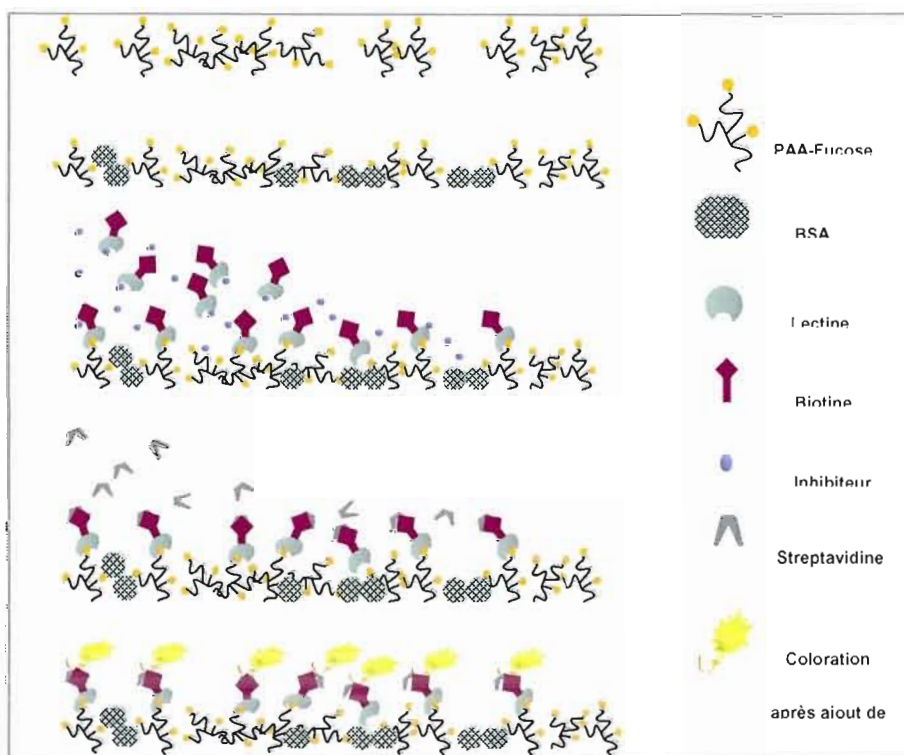


Figure 1.9 Représentation schématique du principe du test ELLA de type 2

1.8 Références

1. May, T. B.; Shinabarger, D.; Maharaj, R.; Kato, J.; Chu, L.; DeVault, J. D.; Roychoudhury, S.; Zielinski, N. A.; Berry, A.; Rothmel, R. K. *Clin. Microbiol. Rev.* **1991**, 4, 191.
2. Collins, F.S. *Science*. **1992**, 256, 774.
3. Riordan, J. R.; Rommens, J. M.; Kerem, B.-S.; Alon, N.; Rozmahel, R.; Grzelczak, Z.; Zielenski, J.; Lok, S.; Plavsic, J.-L., Chou, M. L.; Drumm, M.C.; Collins, F. S.; Tsui, L.-C. *Science*. **1989**, 245, 1066.
4. Engelhardt, J. F.; Yankaskas, J. R.; Ernst, S. A.; Yang, Y.; Marino, C. R.; Boucher, R. C.; Cohn, J. A.; Wilson, J. M. *Nat. Genet.* **1992**, 2, 240.
5. Inglis, S. K.; Corboz, M. R.; Taylor, A. E.; Ballard, S. T. *Am. J. Physiol.* **1997**, 272, L372.
6. Smith, J. J.; Travis, S. M.; Greenberg, E. P.; Welsh, M. J. *Cell*, **1996**, 85, 229.
7. Goldman, M. J.; Anderson, G. M.; Stolzenberg, E. D.; Kari, U. P.; Zasloff, M.; Wilson, J. M. *Cell*, **1997**, 88, 553.
8. Reisman J. J.; Rivington-Law, B.; Corey, M. *J. Pediatr.* **1988**, 113, 632.
9. Feng, W.; Garrett, H.; Speert, D. P.; King, M. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* **1998**, 157, 710.
10. Konig, P.; Gayer, D.; Barbero, G. J. *Pediatr. Pulmonol.* **1995**, 20, 205.
11. Fuchs, H. J.; Borowitz, D. S.; Christiansen, D. H. N. *Engl. J. Med.* **1994**, 331, 637.
12. Henry, R. L.; Mellis, C. M.; Petrovic, L. *Pediatr. Pulmonol.* **1992**, 12, 158.
13. Corey, M.; Farewell, V. *Am. J. Epidemiol.* **1996**, 143, 1007.
14. Cystic Fibrosis Foundation. Patient Registry **1996** Annual Data Report. Bethesda, MD: 1997.
15. Pamukcu, A.; Bush, A.; Buchdahl, R. *Pediatr. Pulmonol.* **1995**, 19, 10.
16. Salyers, A. A.; Whitt, D. D. Bacterial pathogenesis : a molecular approach. **2002**. Washington, D. C., ASM Press.

-
17. Chastre, J.; Fagon, J. Y. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2002**, *165*, 867.
 18. Stover, C. K.; Pham, X. Q.; Erwin, A. L.; Mizoguchi, S. D.; Warren, P.; Hickey, M.J.; Brinkman, F. S.; Hufnagle, W. O.; Kowalik, D. J.; Lagrou, M.; Garber, R. L.; Goltry, L.; Tolentino, E.; Westbrook-Wadman, S.; Yuan, Y.; Brody, L. L.; Coulter, S. N.; Folger, K. R.; Kas, A.; Larbig, K.; Lim, R.; Smith, K.; Spencer, D.; Wong, G. K.; Wu, Z.; Paulsen, I. T.; Reizer, J.; Saier, M. H.; Hancock, R. E.; Lory, S.; Olson, M. V. *Nature*. **2000**, *406*, 959.
 19. Aaron, S. D.; Kattachchi, D.; Ferris, W. *Eur. Respir. J.* **2004**, *24*, 631.
 20. Anwar, H.; Strap, J. L.; Costerton, J. W. *Antimicrob. Agents Chem.* **1992**, *36*, 1347.
 21. Davies, J. C. *Paediatr. Respir. Rev.* **2002**, *3*, 128.
 22. Beachey, E. H. *J. Infect. Dis.* **1981**, *143*, 325.
 23. Scharfman, A.; Arora, S. K.; Delmotte, P.; Van Brussel, E.; Mazurier, J.; Ramphal, R.; Roussel, P. *Infect. Immun.* **2001**, *69*, 5243.
 24. Hahn, H. P. *Gene*, **1997**, *192*, 99.
 25. Gilboa-Garber, N. *Methods Enzymol.* **1982**, *83*, 378.
 26. Avichezer, D.; Katcoff, D. J.; Garber, N. C.; Gilboa-Garber, N. *J. Biol. Chem.* **1992**, *267*, 23023.
 27. Gilboa-Garber, N.; Katcoff, D. J.; Garber, N. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* **2000**, *29*, 53.
 28. Glick, J.; Garber, N. *J. Gen. Microbiol.* **1983**, *9*, 3085.
 29. Loris, R.; Tielker, D. L. Jaeger, K.-E.; Wynn, L. *J. Mol. Biol.* **2003**, *331*, 861.
 30. Lamblin, G.; Degroote, S.; Perini, J. M.; Delmotte, P.; Scharfman, A.; Davril, M.; Lo-Guidice, J. M.; Houdret, N.; Dumur, V.; Klein, A.; Roussel, P. *Glycoconj. J.* **2001**, *18*, 661.
 31. Gibson, R. L.; Burns, J. L.; Ramsey, B. W. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2003**, *168*, 918.
 32. Imberty, A.; Wimmerova, M.; Mitchell, E. P.; Gilboa-Garber, N. *Microb. Infect.* **2004**, *6*, 222.

-
33. Banerjee, D.; Stableforth, D. *Drugs*. **2000**, *60*, 1053.
 34. Mitchell, E. P.; Sabin, C.; Snajdrova, L.; Budova, M.; Perret, S.; Gautier, C.; Hofr, C.; Gilboa-Garber, N.; Koca, J.; Wimmerova, M.; Imberty, A. *Proteins: Struct. Funct. Bioinfo*. **2005**, *58*, 735.
 35. Garber, N.; Guempel, U.; Gilboa-Garber, N.; Doyle, R. J. *FEMS Microbiol. Lett.* **1987**, *48*, 331.
 36. Sudakevitz, D.; Kostlanova, N.; Blatman-Jan, G.; Mitchell, E.P., Lerrer, B.; Wimmerova, M.; Katcoff, D. J.; Imberty, A.; Gilboa-Garber, N. *Mol. Microbiol.* **2004**, *52*, 691.
 37. Mitchell, E. P.; Houles, C.; Sudakevitz, D.; Wimmerova, M.; Gautier, C.; Pérez, S.; Wu, A. M.; Gilboa-Garber, N.; Imberty, A. *Nat. Struc. Biol.* **2002**, *9*, 918.
 38. Perret, S.; Sabin, C.; Dumon, C.; Pokorna, M.; Gautier, C.; Galanina, O.; Ilia, S.; Bovin, N.; Nicaise, M.; Desmadril, M.; Gilboa-Garber, N.; Wimmerova, M.; Mitchell, E.P.; Imberty, A. *Biochem. J.* **2005**, *389*, 325.
 39. Bertozzi, C.; Bednarski, M. *Carbohydr. Res.* **1992**, *223*, 243.
 40. Bertozzi, C. R.; Cook, D. G.; Kobertz, W. R.; Gonzalez-Scarano, F.; Bednarski, M.D. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10639.
 41. Driguez, H. *Top. Curr. Chem.*, **1997**, *187*, 85.
 42. Driguez, H. *ChemBioChem*, **2001**, *2*, 311.

CHAPITRE II

SYNTHÈSE DE α -L-FUCOPYRANOSIDES DE *O*-, *S*- ET *C*- ARYLES

2.1 Introduction

Tel que mentionné en introduction, Gilboa-Garber *et al.* ont démontré que le dérivé α -L-fucopyranoside de *p*-nitrophényle (figure 2.1) est inhibiteur potentiel de l'adhésion de la PA-IIL.⁴³ Un pharmacophore de type aryle permettrait d'établir des interactions de type 'π-stacking' avec les acides aminés aromatiques comme la tyrosine et phénylalanine, ainsi que des interactions hydrophobes avec des acides aminés tels la glycine, la valine et la proline. Les dérivés α -L-fucosides de *O*-aryle peuvent être facilement préparés en faisant réagir le α -L-fucose tétraacétylé avec un dérivé phénolique, et ce, en présence d'un acide de Lewis tel l'éthérate de trifluorure de bore ($\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$).

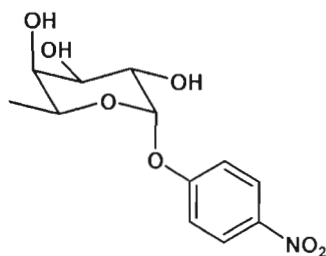


Figure 2.1 Le composé α -L-fucopyranoside de *p*-nitrophényle

La réaction de glycosidation a permis de synthétiser non seulement des dérivés α -L-fucopyranosides de *O*-aryles mais également des dérivés fucopyranosides de *O*-allyle et de *O*-propynyle. Ces dérivés représentent des inhibiteurs potentiels de l'adhésion

bactérienne, mais également des produits de départ dans la synthèse de fucosides plus complexes.

Puisque les *O*-glycosides peuvent être facilement hydrolysés en milieu physiologique,^{44,45} nous avons opté pour une stratégie visant la préparation de dérivés fucopyranosides de *C*- et *S*-aryle. En effet, nous voulions être en mesure de déterminer s'il était possible de miser sur la stabilité des glycomimétiques en milieu physiologique, sans toutefois perdre l'affinité de la PA-III pour nos molécules. Ce chapitre se concentrera sur les méthodes synthétiques employées pour l'obtention de composés α -L-fucosides d'aryle, ainsi que sur leur activité biologique déterminée par tests ELLA.

2.2 Synthèse de α -L-fucopyranosides de *O*-aryle

L'avantage de travailler avec les glycosyles peracétylés, c'est qu'ils sont faciles à préparer. Depuis que Helferich *et al.*⁴⁶ ont développé une méthode de glycosidation d'un sucre 1-*O*-acétyle avec le phénol en présence de chlorure de zinc, de nombreux autres acides de Lewis sont apparus par la suite comme d'efficaces promoteurs de glycosylation. L'acide de Lewis étherate de trifluorure de bore ($\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$) a été employé par Magnusson *et al.*⁴⁷ comme promoteur dans une réaction de glycosylation impliquant divers glycosides. Dans notre cas, le couplage direct du α -L-fucose tétraacétylé (**1**) avec divers composés de type phénol a été réalisé également en présence d'étherate de trifluorure de bore, tel que décrit dans la procédure publiée par Smith *et al.*⁴⁸ Le schéma 2.1 illustre cette voie synthétique partant du L-fucose et impliquant deux différents dérivés phénoliques substitués en *para* par des groupements électrodonneurs.

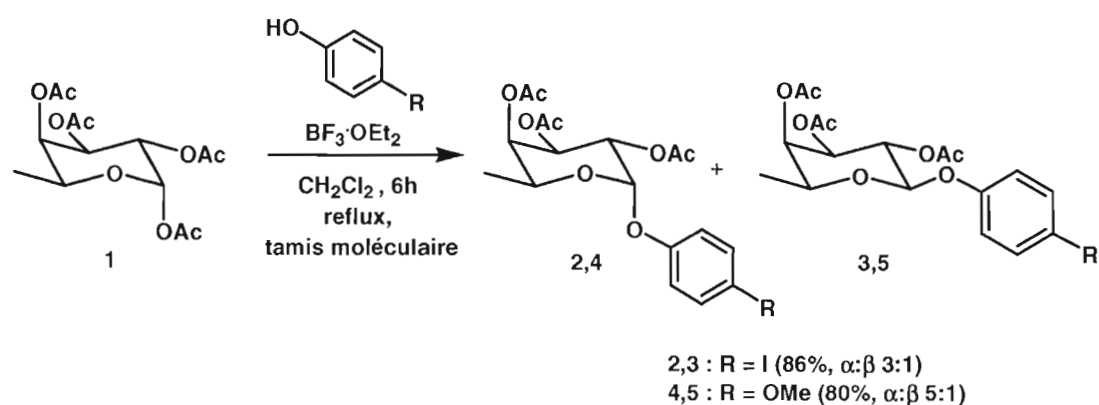


Schéma 2.1 Synthèse des composés α -fucosides 2 et 5 par réaction de *O*-glycosidation utilisant la catalyse acide de Lewis

La réaction de α -*O*-glycosidation a également été réalisée sur le composé **1** en présence d'un dérivé phénolique disubstitué en positions *ortho* et *para* par des groupes méthyles (schéma 2.2). Cette disubstitution nous a permis d'explorer l'influence de la position *ortho* et d'étudier l'effet que peut avoir un substituant hydrophobe en position *para* sur l'affinité de la PA-III pour ce type de composé aryle.

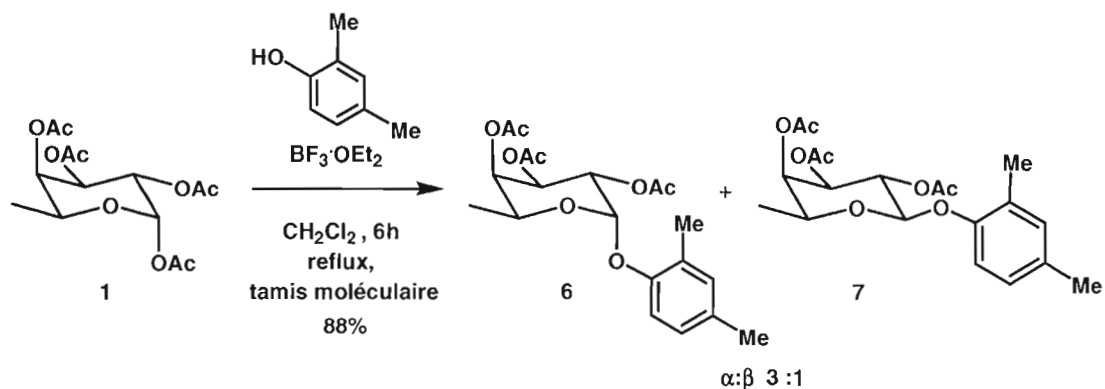


Schéma 2.2 Synthèse du composé **6** par réaction de α -*O*-glycosidation

L'éthérate de trifluorure de bore ($\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$) catalyse la réaction en facilitant le départ du groupement acétate en position anomérique, permettant ainsi la formation de l'ion oxonium et l'attaque subséquente du phénol nucléophile. Le schéma 2.3 en décrit le

mécanisme réactionnel. Les réactions se sont déroulées à reflux sous atmosphère d'azote durant une période de 6 heures. Un isolement aqueux du mélange réactionnel suivi d'une purification par chromatographie sur colonne de silice a mené aux produits désirés sous forme de mélange d'anomères dans de très bons rendements. Les ratios anomériques ont été déterminés par spectroscopie RMN, plus particulièrement par spectroscopie RMN ^1H . La constante de couplage J_{1-2} entre le proton anomérique et le proton en position 2 (protons vicinaux) dépend de la valeur de l'angle dièdre entre les liaisons C-H. Selon l'équation de Karplus, la constante de couplage J_{1-2} dans le cas d'un fucoside α devrait être d'environ 4.0 Hz tandis que celle d'un fucoside β devrait être d'environ 10.0 Hz. Ces constantes de couplage peuvent varier légèrement selon la nature du substituant en position anomérique.

Deux importants facteurs déterminent le ratio anomérique pouvant être issu d'une réaction de glycosidation : l'effet anomérique et l'assistance anchimérique par un groupement participant en position 2. L'assistance anchimérique de la fonction acétate en position 2, tel que démontré au schéma 2.3, a pour effet de bloquer la face α de l'ion oxonium formé à la suite du départ de l'acétate anomérique. Le groupe participant en position 2 ne facilite donc pas l'obtention de l'anomère désiré, lequel dans notre cas est de configuration α . Ce groupement protecteur a toutefois été préféré à un groupement non-participant car il est facile à installer et son départ au niveau de la position anomérique permettant la formation d'un ion oxonium peut se faire aisément en milieu acide. En plus de limiter les étapes de synthèse des fucosides, les acétates se déprotègent en milieu basique compatible avec nombreux groupements fonctionnels, ce qui n'est pas le cas du milieu de déprotection d'un groupement non participant comme le benzyle (déprotection par hydrogénation catalytique).

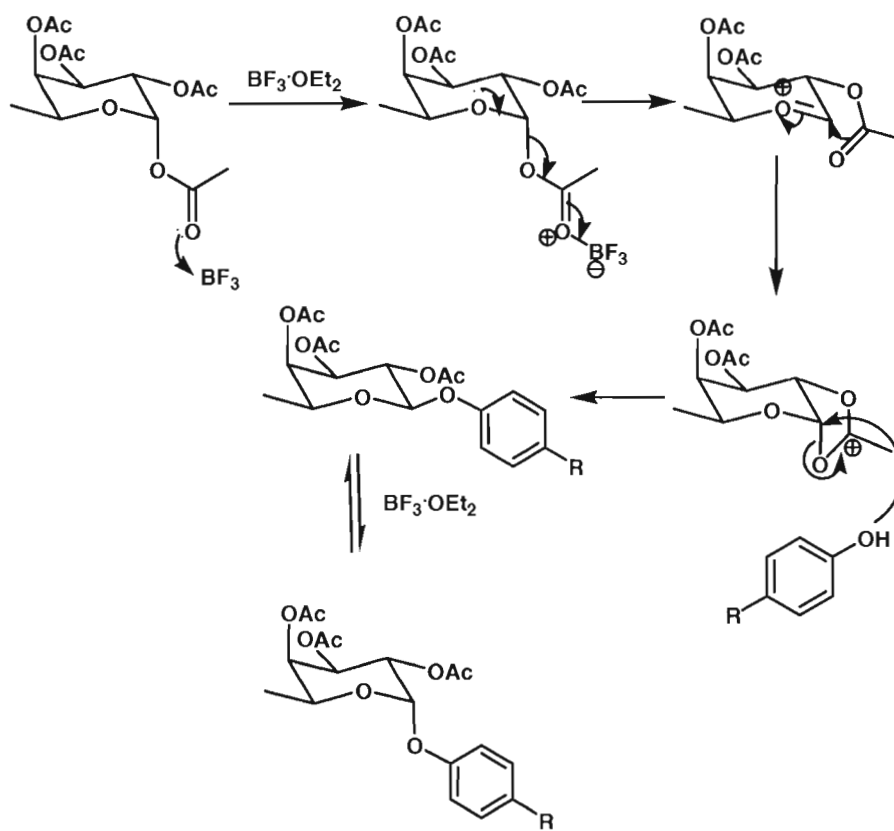


Schéma 2.3 Mécanisme réactionnel d'une glycosidation avec assistance anchimérique catalysée par le $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$

L'effet anomérique pallie à ces problèmes en permettant l'obtention d'un ratio $\alpha:\beta$ en faveur de l'anomère α . En effet, chez le L-fucose, l'effet anomérique favorise la configuration α d'un substituant électronégatif au centre anomérique. Cet effet peut s'expliquer par la rétro-donation du doublet libre de l'oxygène endocyclique dans l'orbitale σ^* antiliante du lien C-O en anomérique, ce qui contribue à stabiliser la configuration α du glycoside. La figure 2.2 illustre l'effet anomérique. Les interactions dipôle-dipôle des liaisons C-O doivent être également considérées. Chez l'anomère β (configuration équatoriale), les dipôles des acétals (C-O) sont pratiquement parallèles, tandis que chez l'anomère α (configuration axiale), ces dipôles sont orientés dans des directions opposées.

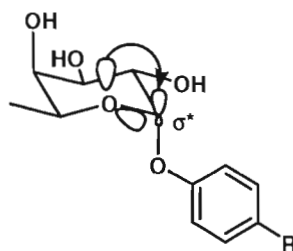


Figure 2.2 Effet anomérique

L'anomère α du *O*-glycoside étant le produit thermodynamique, la réaction a été menée à reflux afin de pousser l'équilibre réactionnel en faveur de la formation du produit thermodynamique. Diverses conditions réactionnelles ont été tentées pour l'optimisation de la synthèse du composé **2** par réaction de *O*-glycosidation en présence de l'éthérate de trifluorure de bore. Le nombre d'équivalents du dérivé phénolique et d'acide de Lewis, ainsi que la température et le temps de réaction, ont tous été modifiés indépendamment. Ces essais sont résumés dans le tableau 2.1.

Tableau 2.1

Optimisation de la réaction de *O*- glycosylation pour la synthèse du composé **2**

Entrée	<i>p</i> -iodophénol (nb. éq.)	BF ₃ Et ₂ O (nb. éq.)	Température	Temps (heures)	Rdt (%)	Ratio $\alpha : \beta$
1	3.0	4.5	t.p	6	89	2 : 1
2	2.0	3.5	t.p	6	88	2 : 1
3	1.5	3.5	t.p	8	90	3.5 : 1
4	1.5	3.5	t.p	10	86	4 : 1
5	1.5	3.5	reflux	4	82	4 : 1
6	1.5	3.5	reflux	8	73	5 : 1

Les conditions de l'entrée 5 ont été adoptées pour la synthèse des autres dérivés α -L-fucopyranosides de *O*-aryle. Du tamis moléculaire 4Å a toutefois été ajouté au mélange réactionnel pour éviter la formation de produits d'hydrolyse souvent observée lors de réactions de *O*-glycosylation effectuées à reflux en présence de traces d'eau.

2.3 Synthèse d'un α -L-fucopyranoside de thiophényle

Un dérivé fucopyranoside de *S*-aryle a également été synthétisé afin d'étudier l'effet d'une substitution de l'atome d'oxygène par celui du soufre. Il est connu que les thioglycosides résistent souvent mieux à l'hydrolyse par les glycosidases, un problème communément rencontré avec divers *O*-glycosides.^{49,50} Le remplacement de l'atome d'oxygène par le soufre peut avoir des effets électroniques et géométriques sur la molécule. En effet, le soufre est un atome plus volumineux que l'oxygène et ses paires d'électrons libres y sont moins fortement liées. Par conséquent, on peut s'attendre à ce que la distance des liens autour du soufre anomérique soit plus longue. D'un autre côté, il est possible d'envisager que l'angle de ces mêmes liens soit plus petit. En effet, les paires d'électrons libres de l'atome de soufre occupent un plus grand volume que dans le cas de l'atome d'oxygène, rapprochant ainsi les paires d'électrons, ce qui a pour effet de réduire l'angle de liaison. Les changements géométriques autour de la position anomérique affecteront la position de la partie aglycone du fucoside et par le fait même, ses propriétés de liaison dans le site de liaison de la PA-III. Il a déjà été démontré que les thiofuosides pouvaient être d'excellents inhibiteurs de fucosidases.⁵¹

Le composé **8** a été préparé en employant la procédure publiée par Komba *et al.*,⁵² une procédure similaire à celle d'une réaction de *O*-glycosidation (schéma 2.4). Le fucose tétraacétylé **1** a donc réagi avec le thiophénol en présence d'éthérate de trifluorure de bore (BF₃·Et₂O) pour former le composé α -fucoside **8** et son anomère **9** avec un rendement de 89%.

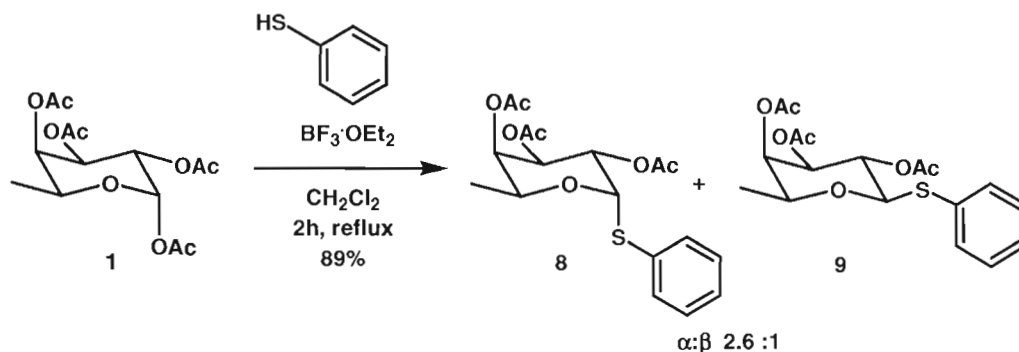


Schéma 2.4 Synthèse du thioglycoside 8 en présence de BF₃·Et₂O

2.4 Synthèse d'un dérivé α-L-fucopyranoside de C-aryle

Les composés glycosides de C-aryle ont toujours considérablement attiré l'attention en raison du vaste éventail d'activités biologiques qu'ils ont démontré.⁵³ La synthèse de C-glycosides aryliques n'a pas lieu dans la nature, cependant ces dérivés peuvent s'avérer être de bons mimétiques glycosides de O-aryle ou d'épitopes saccharidiques importants en milieu physiologiques.⁵⁴

De nombreuses méthodes ont été développées pour la synthèse d'aryle C-glycosides.^{55,56,57,58,59} La synthèse d'aryles C-glycosides de Seeberger par un réarrangement semblable à celui de Fries,⁶⁰ ainsi que la méthode de réarrangement de Suzuki,^{61,62,63} représentent de bonnes méthodologies pour la préparation de tels composés. La synthèse de dérivés α-L-fucosides de C-aryle a été publiée par l'équipe de Satoh.⁶⁴ La procédure de Satoh *et al.* implique la réaction du fucose tétraacétylé **1** en tant que donneur de glycosyle avec le *m*-diméthoxybenzène, un substrat aromatique fortement électrodonneur, en présence d'un promoteur de type acide de Lewis. Cette réaction de type Friedel-Crafts a été tentée par Satoh en présence de nombreux promoteurs pour la préparation du β-L-fucosides de C-aryle avec l'obtention d'une

bonne régiosélectivité et d'un bon ratio $\alpha:\beta$. Un de leurs essais employant le tétrachlorure d'étain comme acide de Lewis (SnCl_4) leur avait valu un ratio $\alpha:\beta$ de 71:29, ce qui s'avérait être très intéressant dans le cadre de nos travaux (schéma 2.5).

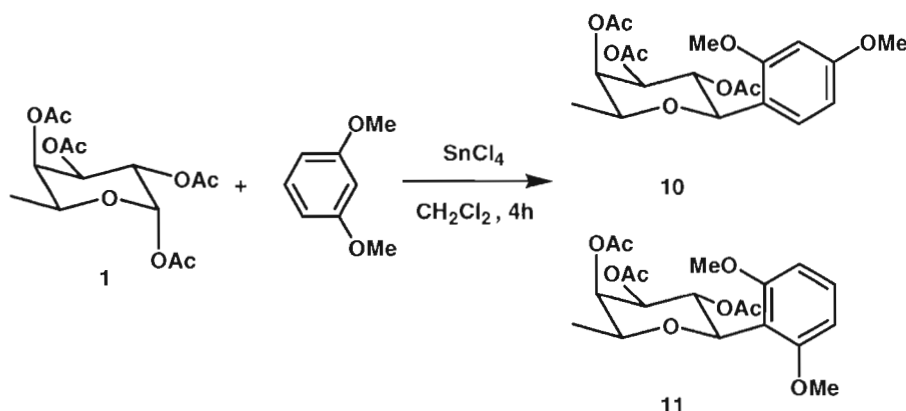


Schéma 2.5 Synthèse des L-fucosides **10** et **11** de C-aryle par une réaction de type Friedel-Craft

Malheureusement dans notre cas, les résultats n'ont pas été ceux escomptés puisque ce n'est pas un mélange d'anomères qui a été obtenu, mais plutôt un mélange de régioisomères de produits β -L-fucosides de C-aryle (4:1). L'anomère α n'a été observé que sous forme de traces. Après purification par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice, les deux régioisomères ont été séparés (composés **10** et **11**). Le spectre RMN ^1H de chacun des deux produits a révélé que ces composés étaient des anomères β en raison de la constante de couplage J_{1-2} d'environ 10.0 Hz retrouvée dans les deux cas. Les groupements méthoxy sont des groupements activant et ils orientent l'attaque dans les positions *ortho* et *para* sur le noyau benzénique. Dans le cas du composé majoritaire **10**, l'orientation de l'attaque s'est fait en position *ortho* d'un premier groupe méthoxy et en position *para* du second. Dans le cas du composé minoritaire **11**, l'orientation de l'attaque s'est fait en position *ortho* des deux groupements méthoxyle et ce, à une position toutefois plus encombrée et donc moins accessible. L'analyse RMN

^1H démontra que le produit majoritaire correspondait en effet au composé **10** et le produit **11** au produit minoritaire.

2.5 Synthèse d' α -L-fucopyranosides de *O*-allyle et *O*-prop-2-ynyle

Le dérivé propynyle **12** représente un substrat important pour l'élaboration d'un pharmacophore hétérocyclique en position anomérique du L-fucose. La synthèse de tels composés sera discutée en détails au chapitre 3. Puisque le composé **12** allait être employé par la suite comme matériel de départ pour la synthèse d'une variété de glycomimétiques, l'élaboration de conditions réactionnelles optimales pour sa préparation devenait essentielle à ce niveau. Le composé **12** a été formé à la suite d'une réaction de *O*-glycosidation entre l' α -L-fucose tétraacétylé **1** et l'alcool propargylique en présence de l'acide de Lewis étherate de trifluorure de bore (schéma 2.6), une procédure ayant été publiée par Kaufman *et al.*⁶⁵ Comme dans le cas de la synthèse du α -L-fucosides de *O*-aryle, du tamis moléculaire 4Å a été ajouté au milieu réactionnel afin d'éviter l'hydrolyse du fucoside en milieu acide de Lewis.

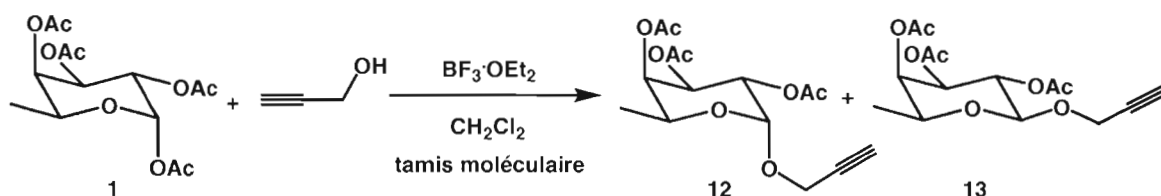


Schéma 2.6 Synthèse du composé **12** par *O*- glycosylation

Tel qu'expliqué à la section 2.2, l'effet anchimérique du groupement acétate participant en position 2 fait en sorte qu'une certaine proportion d'anomère β est obtenu lors d'une *O*-glycosylation. Les diverses conditions de réaction tentées pour l'optimisation de la glycosylation sont regroupées dans le tableau 2.2.

Tableau 2.2
Optimisation de la réaction de *O*- glycosylation pour la synthèse du composé **12**

Entrée	Alcool propargyliqu e (nb. éq.)	BF ₃ ·Et ₂ O (nb. éq.)	Température	Temps (heures)	Rdt (%)	Ratio α :β
1	2.2	4.5	Reflux	5	75	5 :1
2	2.2	3.5	Reflux	5	80	5 :1
3	2.0	3.5	Reflux	5	86	4.5 :1
4	2.0	2.5	Reflux	5	89	5 :1
5	2.0	3.5	t.p	16	90	3 :1
6	2.0	2.5	t.p	16	90	3 :1
7	2.0	2.0	t.p	16	91	3 :1
8	2.2	3.5	t.p	16	88	2 :1
9	2.0	2.5	t.p	48	87	3.1

Les conditions de l'entrée 4 (tableau 2.2) sont celles ayant fournit les meilleurs résultats au niveau du rendement et du ratio α :β, en combinaison avec un temps de réaction raisonnable. Une tentative respectant les conditions de l'entrée 4, mais en présence de trifluorométhansulfonate de triméthylsilyle (TMSOTf) a permis l'obtention du produit désiré dans un rendement de 71% et un ratio α :β de 4 :1, ce qui demerait toutefois inférieur aux résultats avec l'éthérate de trifluorure de bore. Le composé allyle **14** a également été formé à la suite d'une réaction de *O*-glycosidation entre l'α-L-fucose tétraacétylé **1** et l'alcool allylique en présence de l'acide de Lewis éthérate de trifluorure de bore et ce, en tenant compte des conditions de l'entrée 4 du tableau 2.2 (schéma 2.7). Un rendement de 90% et un ratio α :β de 4 :1 ont été obtenus à l'issu de cette réaction.

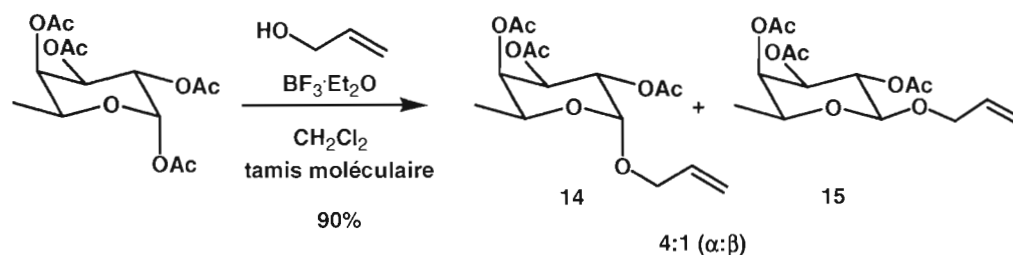


Schéma 2.7 Synthèse du composé allyle 14 par réaction de *O*-glycosylation

2.6 Test d'inhibition compétitive ELLA : résultats

Les composés **16** à **22** ont tous été obtenus dans les conditions classiques de Zemplén (NaOMe, MeOH) puis complètement caractérisés avant d'être soumis à des tests d'inhibition compétitive ELLA (figure 2.3). Le composé **23**, disponible commercialement, a également pu être testé afin d'établir certaines comparaisons. Les tests ELLA menés au CERMAV à Grenoble par l'équipe du professeur Imberty ont révélé que la PA-III_L pouvait avoir une certaine affinité pour les composés α -L-fucosides de *O*- et *S*-aryle (figure 2.4). Seul les résultats du composé arylique **18** et du composé allylique **22** ne sont pas encore disponibles. Deux types de tests ELLA ont été menés sur les analogues fucosides, ces tests sont expliqués à la section 1.7.1 de l'introduction. D'un type de test à l'autre, les valeurs d'affinité relatives sont généralement conservées. Ces potentiels ainsi que certaines valeurs de IC₅₀, sont compilés dans les tableaux 2.3 (test de type 1) et 2.4 (test de type 2).

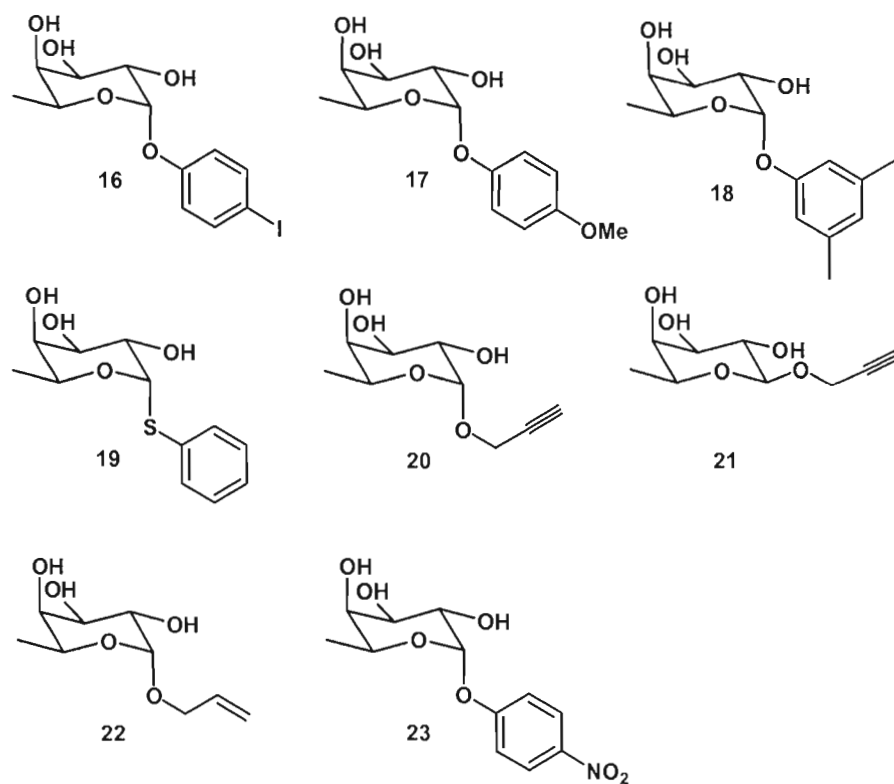


Figure 2.3 Composés aryles testés par inhibition compétitive ELLA

Tableau 2.3

Résultats de l'inhibition de l'adhésion de la PA-IIL au α -L-fucose (test type 1)

Composé	Affinité relative ¹	Écart type
α -L-fucose	1.0	0.16
16	0.5	0.00
17	2.7	0.77
19	6.6	1.14
21	4.3	1.24
22	0.1	0.00

¹ L'affinité relative est mesurée par rapport au α -L-fucose

Tableau 2.4

Résultats de l'inhibition de l'adhésion de la PA-IIL au α -L-fucose (test type 2)

Composé	IC ₅₀ (μ M)	Écart type	Affinité relative ¹	Écart type
α -L-fucose	5.00	0.50	1.00	0.10
17	1.30	0.15	3.85	0.44
19	1.30	0.10	3.85	0.30
23	2.00	0.10	2.50	0.13

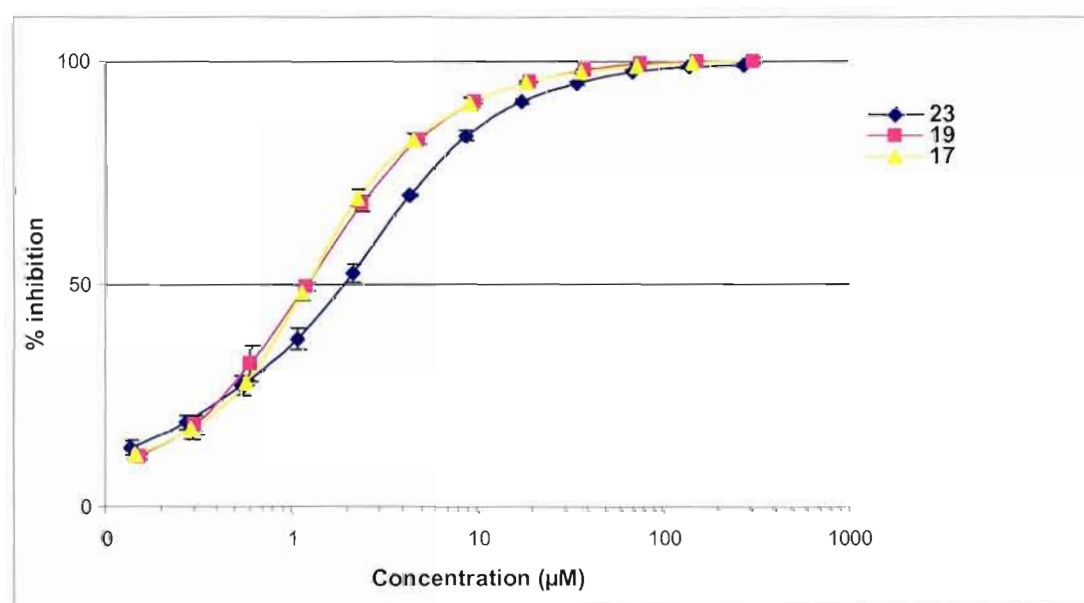
¹ L'affinité relative est mesurée par rapport au α -L-fucose

Figure 2.4 Courbe du pourcentage d'inhibition de l'adhésion de la PA-IIL en fonction de la concentration en (μ M) (test type 2)

Le meilleur inhibiteur de type aryle, selon les tests ELLA de type 1, a été le composé **19** avec une valeur d'affinité relative de 6.6 par rapport au L-fucose. Ce résultat démontre qu'un dérivé *S*- α -L-fucoside est mieux reconnu par la PA-III_L qu'un dérivé *O*- α -L-fucoside. Afin d'être plus rigoureux, le composé α -L-fucosides de *C*-phényle devra être testé afin de mieux en évaluer le potentiel d'inhibition par rapport à son analogue thioaryle. Selon le test de type 2, les composés **17** et **19** ont le même potentiel d'inhibition, avec des valeurs d'affinité relative de 3.85. Ce résultat représente une légère amélioration si l'on considère que l'affinité relative de la PA-III_L pour le α -L-fucopyranoside de *p*-nitrophényle **23** est de 2.50. D'un autre côté, un dérivé aussi simple que le composé **20** a démontré un résultat intéressant, soit une affinité relative de 4.3 (test type 1). La lectine PA-III_L n'a toutefois eu aucune affinité pour le β -fucoside **21**, ce qui confirme la préférence de la lectine pour l'anomère α du fucose.

2.7 Conclusions

La glycosidation du L-fucose a pu être aisément réalisée à partir du L-fucose tétraacétate **1** en présence d'un acide de Lewis ($\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$). Des dérivés α -L-fucosides de *O*- et *S*-aryle ont été préparés avec de bons rendements en utilisant cette méthode. Le potentiel inhibiteur de l'adhésion de la PA-III_L au L-fucose des composés α -L-fucosides de *O*- et *S*-aryle a été mesuré par test d'inhibition compétitive ELLA. Le thiofucoside **19** a été le meilleur inhibiteur avec une valeur d'affinité relative de 6.6 par rapport au L-fucose, ce qui est d'ailleurs approximativement deux fois supérieur au trisaccharide naturel Lewis^a (affinité de 2.8).

En raison des valeurs d'affinité relative peu élevées des dérivés fucopyranosides de *O*- et *S*-aryle, l'élaboration de ce type de composé n'a pas été davantage explorée. Il aurait été toutefois relativement facile de modifier la position des substituants sur le cycle aromatique afin de tenter d'obtenir de meilleures interactions liantes. L'emploi d'autres

dérivés phénoliques dans des réactions de glycosidation, des réactions de substitutions aromatiques à diverses positions et de nouvelles tentatives pour la synthèse de fucosides de C-aryle, sont des exemples de solutions qui auraient pu être adoptées dans l'élaboration de nouveaux glycomimétiques de type aryle. Le composé **16** aurait même pu avoir été employé comme substrat dans une réaction de couplage au palladium de type Sonogashira.

2.8 Références

43. Gilboa-Garber, N.; Katcoff, D. J.; Garber, N. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* **2000**, 29, 53.
44. Driguez, H. *Top. Curr. Chem.*, **1997**, 187, 85.
45. Driguez, H. *ChemBioChem*, **2001**, 2, 311.
46. Helferich, B.; Shimitz-Hillebrecht, E. *Chem. Ber.* **1933**, 66, 378.
47. Dahmén, J.; Fredj, T.; Magnusson, G.; Noori, G. *Carbohydr. Res.* **1983**, 114, 328.
48. Smith, E.; Engberts, B.F.N.; Kellogg, R.M.; Doren, H.A.; *J. Chem. Soc. Perkin. Trans.* **1996**, I, 2873.
49. Driguez, H. *Top. Curr. Chem.*, **1997**, 187, 85.
50. Driguez, H. *ChemBioChem*, **2001**, 2, 311.
51. Van der Broek, L. A. G. M. *In Carbohydrates Drug Design*; Witczak, Z. J.; Nieforth, K. A. Eds.; Marcel, Dekker; New York. **1997**, pp 471-493.
52. Komba, S.; Ishida, H.; Kiso, M.; Hasegawa, A. *Bioorg Med Chem* **1996**, 4, 1833.
53. Matsumoto, T.; Katsuki, M.; Jona, H.; Suzuki, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 6982.
54. Remers, W. A. *The Chemistry of Anti-Tumor Antibiotics*. New York: Wiley, **1978**.
55. Jaramillo, C.; Knapp, S. *Synthesis*. **1994**, 1.
56. Postema, M. H. D. *Tetrahedron* **1992**, 48, 8545.
57. Levy, D.E.; Tang, C. *The Chemistry of C-Glycosides*, Oxford: Pergamon, **1995**: 29-132.
58. Dubois, E.; Beau, J.-M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 1191.
59. Marling, J.-A.; Schmidt, R.R. *Synthesis*. **1993**, 325.
60. Palmacci, E. R.; Seeberger, P.H. *Org. Lett.* **2001**, 3, 1547.
61. Matsumoto, T.; Katsuki, M.; Suzuki, K. *Tet. Lett.* **1989**, 30, 833.
62. Matsumoto, T.; Katsuki, M.; Suzuki, K. *Tet. Lett.* **1989**, 30, 6185.
63. Matsumoto, T.; Hosoya, T.; Suzuki, K. *Tet. Lett.* **1990**, 31, 4629.
64. Kuribayashi, T.; Ohkawa, N.; Satoh, S. *Tet Lett.* **1998**, 39, 4537.

-
65. Kaufman, R. J.; Sidhu, R. S. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 4941.

CHAPITRE III

SYNTHÈSE DE FUCOSIDES POSSÉDANT UN HÉTÉROCYCLE COMME PHARMACOPHORE

3.1 Introduction

Dans le précédent chapitre, la synthèse d' α -O- et -C-fucosides possédant un pharmacophore de type aromatique en position anomérique a été décrite. Dans le présent chapitre, les pharmacophores seront de type hétérocyclique, soit des isoxazoles et des triazoles substitués. Un hétérocycle est une molécule de structure cyclique qui comporte un ou plusieurs hétéroatomes, ils sont de loin la plus large division classique de la chimie organique. De par leur structure particulière et leur stabilité en milieu physiologique, les hétérocycles aromatiques représentent une classe de pharmacophores convoités en chimie médicinale. En effet, ces hétérocycles sont planaires et peuvent présenter des atomes donneurs et accepteurs d'hydrogène et ce, tout en conservant une certaine hydrophobicité ainsi que la capacité d'effectuer des interactions de type π -stacking avec des résidus aromatiques. Il n'est donc pas surprenant de retrouver cette classe de composés dans la structure de nombreux médicaments. Un très grand nombre de substances naturelles sont ou contiennent des hétérocycles, il n'y a qu'à penser aux purines et pyrimidines de l'ADN, aux vitamines, alkaloïdes, etc. Les hétérocycles peuvent être fabriqués d'une multitude de manière, que se soit par la chimie des métaux de transition, la chimie impliquant des composés dicarbonylés (Hantzsch, Paal-Knorr, etc.), la réaction d'hétéro-Diels-Alder, par des réactions de cycloadditions 1,3-dipolaires, et par bien d'autres méthodes. La réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire ainsi qu'une réaction de cyclisation non concertée catalysée par le cuivre ('Click Chemistry') employées pour la synthèse d'hétérocycles à cinq membres triazoles et isoxazoles, seront principalement considérées dans ce chapitre.

3.2 Seconde génération de glycomimétiques : triazoles *O*-, *N*- et *C*- α -fucopyranosides

Cette section de chapitre se concentrera sur les méthodes synthétiques employées pour l'obtention de composés triazoles *O*-, *N*- et *C*- α -fucopyranosides ainsi que sur leur activité biologique déterminée par tests ELLA.

3.2.1 Le triazole comme pharmacophore

Les triazoles représentent une classe intéressante d'hétérocycles à cinq membres en raison de leurs propriétés chimiques uniques et de leur structure particulière. Les 1,2,3-triazoles sont très stables face aux transformations du métabolisme telles les réductions, oxydations et hydrolyses acides ou basiques. Ils peuvent également former un complexe de type ' π -stacking' avec des résidus acides aminés aromatiques et agir en tant qu'accepteurs d'hydrogène. Les 1,2,3-triazoles émergent donc comme une famille de puissants pharmacophores, ce qui les rend fort attrayants en chimie thérapeutique.^{66,67} Les amines et les groupements fonctionnels qui leur sont liés sont ubiquitaires chez les produits naturels et pharmaceutiques. Il est donc normal que le développement de méthodes permettant l'introduction d'atomes d'azote dans des composés organiques simples soit une constante préoccupation en recherche. Les 1,2,3-triazoles ont même déjà fait leurs preuves en ayant notamment démontré une activité anti-VIH,⁶⁸ antimicrobienne contre les bactéries Gram positives⁶⁹ ainsi qu'une activité agoniste sélective au niveau des récepteurs β 3 adrénergiques.⁷⁰

3.2.2 Synthèse des triazoles

De nombreuses méthodes de synthèse des 1,2,3-triazoles ont été décrites dans la littérature. Parmi celles-ci, la plus importante et la plus utile est la cycloaddition 1,3-

dipolaire entre un azoture et un alcyne.⁷¹ La réaction de cycloaddition concertée [3+2] de Huisgen⁷² nécessite d'être effectuée à des températures élevées et donne lieu à la formation d'un mélange de régioisomères 1,4 et 1,5 dans le cas d'un alcyne non symétrique (schéma 3.1). Bien que de nombreuses méthodes connues permettent d'influencer la régiochimie de la cycloaddition en exploitant les propriétés électroniques du substrat, elles ne sont cependant ni fiables ni générales puisqu'elles exigent habituellement la présence d'un substituant fortement électroattracteur sur l'alcyne.^{73,74} De récentes études de Sharpless *et al.* sur la régiosélectivité 1,4 versus 1,5 ont été reportées dans la littérature.^{75,76} Sharpless emploie les sels de cuivre(I) comme catalyseur afin de promouvoir la réaction de l'azoture avec l'alcyne terminal, ce qui par conséquent donne lieu à la formation de produits 1,4-substitués hautement régiosélectifs.⁷⁷ Cette méthodologie baptisée 'Click Chemistry' peut être réalisée en milieu H₂O : ^tBuOH avec une source de cuivre(I) (CuI) ou en milieu aqueux (incluant le sérum et le sang) en présence d'une source de cuivre(II) sulfate réduit *in situ* en cuivre(I) par l'ascorbate de sodium.⁷⁵ Cette régiosélectivité observée ne se limite pas aux dipôles de type azoture, elle s'applique également aux oxydes de nitrile.⁷⁸

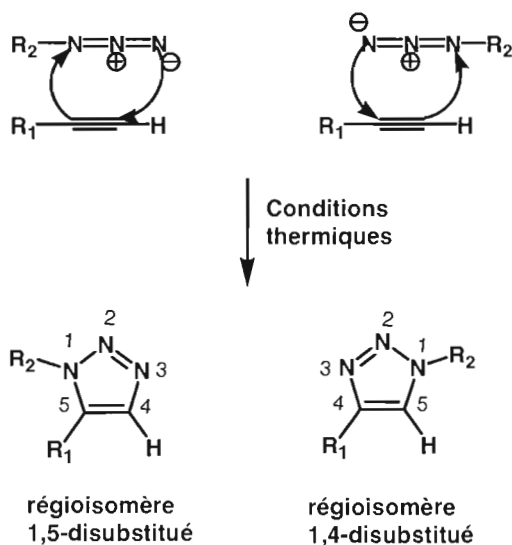


Schéma 3.1 Formation de 1,2,3-triazoles via une cycloaddition 1,3-dipolaire

Il est également à noter que Sharpless et ses collaborateurs sont parvenus à obtenir sélectivement l'autre régioisomère, soit le 1,5-triazole, et ce par l'addition d'un Grignard acétylénique sur un dérivé azoture.⁷⁶ Un aspect intéressant de cette méthodologie est la possibilité d'isoler l'intermédiaire réactionnel et de le piéger avec un électrophile pour la formation d'un triazole 1,4,5-trisubstitué. Des résultats biologiques obtenus par l'un des membres de notre laboratoire ont révélé que la PA-III reconnaissait davantage le régioisomère 1,4 du pharmacophore triazole.

La 'Click Chemistry' est particulièrement bien adaptée aux stratégies synthétiques combinatoires,^{75,79} et a déjà été employée avec succès en chimie des sucres pour la préparations de glycomimétiques.^{80,81,82,83} La synthèse de L-fucosides possédant un aglycone triazole n'a par contre jamais été publiée.

3.2.3 Préparation de dérivés azotures

La préparation d'une série d'azotures permet de varier aisément le substituant porté par l'hétérocycle triazole. La stratégie est de préparer des dérivés azotures possédant des groupements présentant des propriétés stériques, hydrophobes et électroniques les plus variées, afin d'étudier l'impact de ces groupes sur l'affinité de la PA-III pour les fucosides correspondants. Les dérivés azotures **24** et **25** ont été formés via une réaction de substitution nucléophile impliquant l'azoture de sodium et un dérivé halogéné commercial. La catalyse par transfert de phase, en utilisant le TBAB comme catalyseur, a été employée pour la préparation de l'azoture *p*-nitrobenzyle **26**. La synthèse de trois de ces dérivés est démontrée au schéma 3.2. Ces azotures étant volatiles, de faibles rendements ont été obtenus.

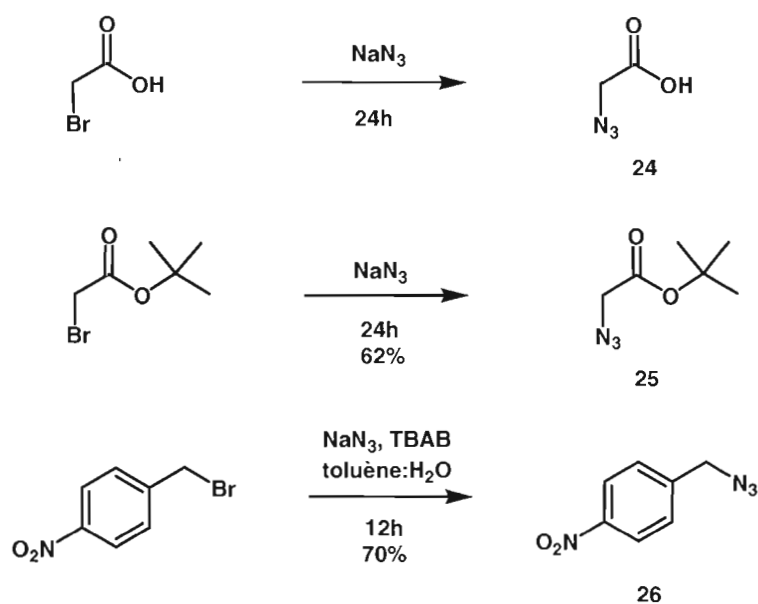


Schéma 3.2 Formation des dérivés azotures 24-26

Des dérivés azotures ont également été préparés à partir d'acides aminés naturels, soient la L-phénylalanine et la L-proline (schéma 3.3).

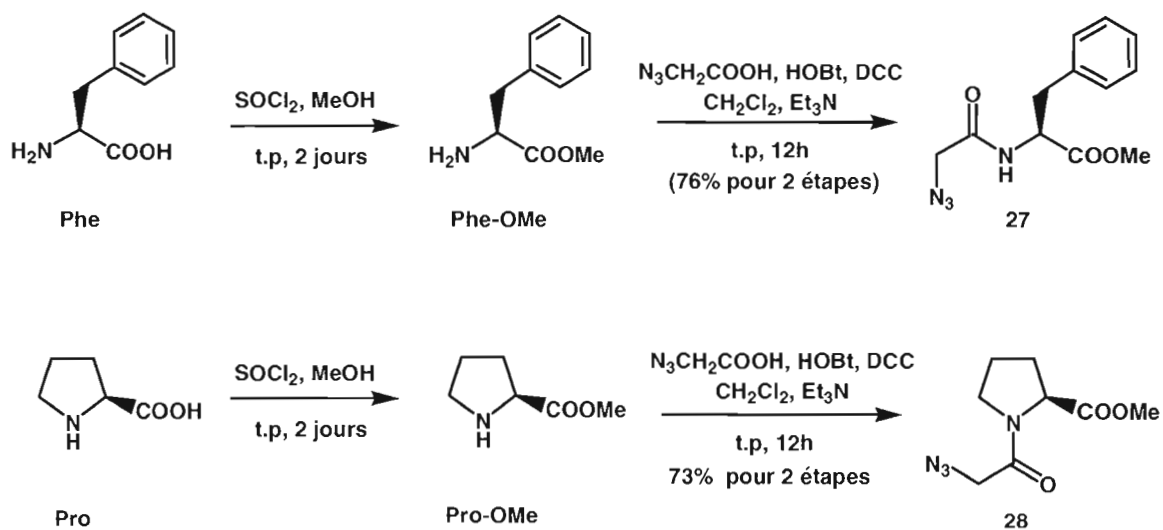


Schéma 3.3 Formation des dérivés azotures 27 et 28 à partir d'acides aminés

L'acide 2-azidoacétique **24**, a été employé afin d'effectuer des couplages peptidiques impliquant la fonction acide libre de l'azoture **24** dans le but d'allonger davantage la chaîne des résidus L-phénylalanine et la L-proline (schéma 3.3).

L'acide aminé L-proline est un élément de structure commun chez certains composés actifs, tels les peptides cycliques, et peut affecter dramatiquement l'activité biologique de par ses préférences conformationnelles.^{84,85} L'homologation de la L-proline a eu pour conséquence la création d'une fonction amide tertiaire, ce qui implique que la présence de rotamères *cis-trans* du lien amide a été considérée (schéma 3.4). Ces rotamères ont été observés par spectroscopie ^1H RMN à 25 °C dans les solvants chloroforme deutéré et le dioxyde de deutérium. Les singulets correspondant au méthyle de la fonction ester de la proline, ont été considérés dans le calcul du ratio des rotamères, et ce, pour chaque composé comportant le résidu proline. Dans le cas de l'azoture **28**, les singulets à δ 3.78 et 3.74 ppm ont été considérés et un ratio de 1: 2.7 été observé en faveur de la configuration *trans*.

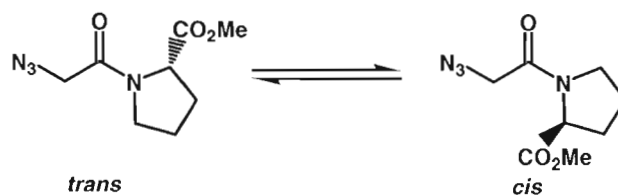


Schéma 3.4 Équilibre conformationnel *cis-trans* de l'azoture **28**

La majorité des liens amides tertiaires d'acide aminé (proline et autres acides aminés *N*-substitués) adopte la conformation *trans* en raison des interactions possibles entre les protons en α de l'amide et la fonction acide carboxylique de l'acide aminé. Le site de liaison de la PA-III étant constitué d'acides aminés, il est envisageable que de tels pharmacophores puissent renforcer l'interaction liante du fucoside via des liaisons hydrogènes et interactions aromatiques. Le fait d'allonger une chaîne a pour effet

d'accroître l'encombrement général du composé, ce qui pourrait permettre à l'analogue de rejoindre certains acides aminés plus éloignés au sein du site de liaison de la PA-III.

3.2.4 Formation d' α -L-fucopyranosides de *O*-triazole par 'Click Chemistry'

Les analogues fucosides portant un triazole comme phamacophore ont été synthétisés efficacement par la réaction de 'Click Chemistry'.^{75,76,77} La catalyse de cette addition par le cuivre(I) permet l'obtention exclusive du régioisomère 1,4 de l'hétérocycle et ce, à température ambiante dans des solvants aqueux (schéma 3.5). Le mécanisme proposé par Sharpless *et al.* est illustré au schéma 3.6.

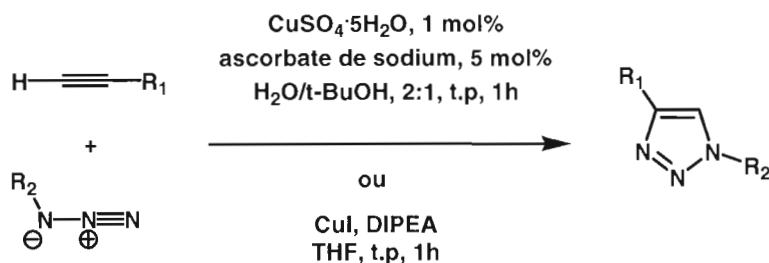


Schéma 3.5 Synthèse d'un 1,2,3-triazole 1,4-disubstitué catalysée par le cuivre(I)

Diverses réactions de 'Click Chemistry' ont été tentées en faisant réagir les dérivés azotures avec le propynyle **12**, dont la synthèse a été démontrée à la section 2.5 du chapitre II. Ces réactions ont été catalysées par le CuI en présence de diisopropyléthylamine (DIPEA) (schéma 3.7).

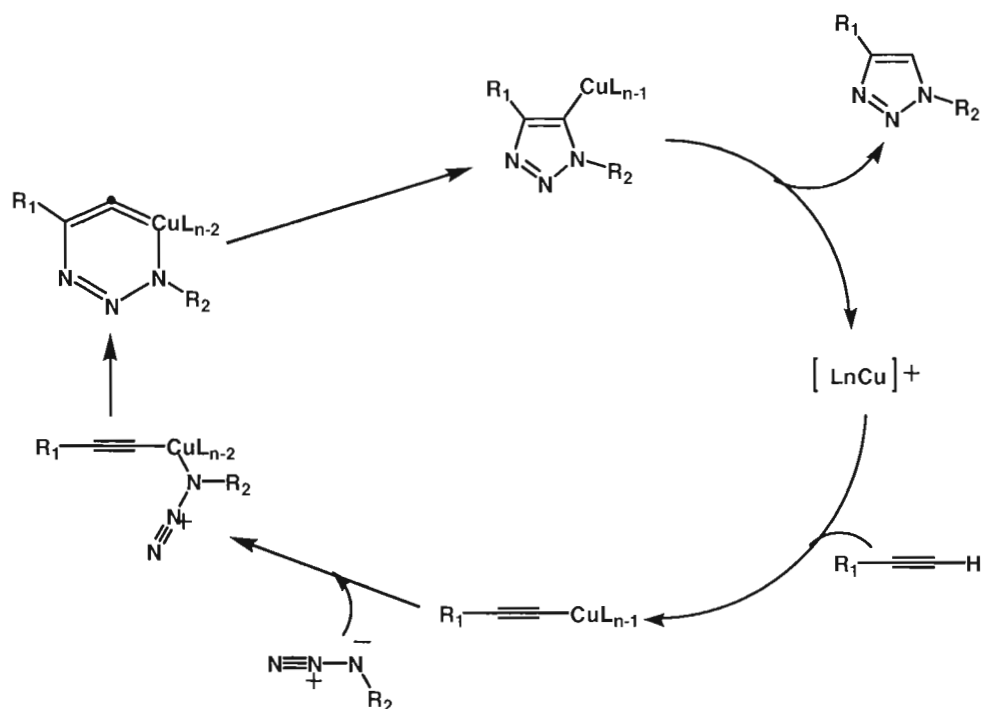


Schéma 3.6 Mécanisme du cycle catalytique proposé par Sharpless *et al.*⁷⁷

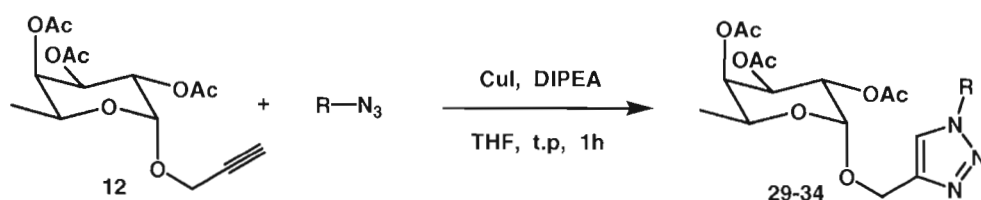
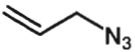
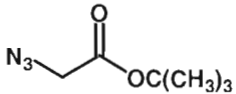
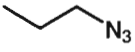
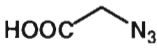
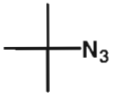
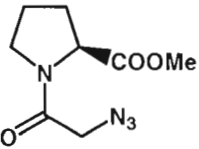
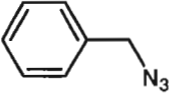
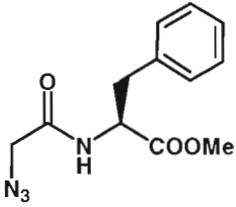
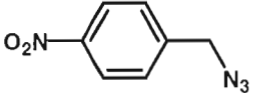


Schéma 3.7 Synthèse de L-fucosides de triazole catalysée par le cuivre(I)

Les rendements obtenus démontrent bien l'efficacité et la versatilité de la réaction de 'Click Chemistry'. Le faible rendement associé à l'azoture **24** révèle toutefois une incompatibilité de la catalyse par le Cu(I) avec les fonctions acides libres. Le cuivre complexe effectivement avec le groupement carboxylique, ce qui l'empêche d'agir

efficacement dans le cycle catalytique. La couleur verte persistant même après traitement à l'hydroxyde d'ammonium est un indice de la coordination du cuivre.

Tableau 3.1
Rendement de cycloaddition pour chaque dérivé azoture

Azoture (R)	Rdt (%)	Azoture (R)	Rdt (%)
	84		83
	78		12
	77		85
	85		90
	89		

3.2.5 Formation de α -L-fucopyranosides de C-triazole par 'Click Chemistry'

La synthèse de dérivés α -L-fucosides de C-triazole a également été réalisée, considérant leur bonne stabilité en milieu physiologique ainsi qu'en conditions de synthèse

organique. Afin d'accéder à de tels composés, la préparation du dérivé alcynique **38** pouvant réagir avec divers azotures a été effectuée (schéma 3.8). Ce composé clé a été synthétisé à partir de l'allyle **35** par une réaction d'ozonolyse suivie d'une réaction d'homologation d'un carbone utilisant le réactif d'Ohira-Bestmann,^{86,87} une variante de la méthode de Seyferth-Gilbert.⁸⁸ Des travaux antérieurs menés au sein de notre équipe avaient déjà démontré qu'un composé tel le dérivé **38**, était difficilement préparable par une réaction d'homologation de Corey-Fuch.

Dans la plupart des cas, les composés comme l'allyle fucoside **35** représentent un point de départ important en synthèse. En effet, l'oléfine terminale est disponible pour des réactions d'oxydation, d'hydroboration, de dihydroxylation, d'addition radicalaire, de métathèse croisée, d'oléfination, d'ozonolyse et de plusieurs autres. Certaines de ces réactions seront développées un peu plus loin dans cet ouvrage. L'allyle fucoside **35** a été préparé par une réaction de Sakurai employant l'allyltriméthylsilane et en présence de l'éthérate trifluorure de bore (schéma 3.9).⁸⁹

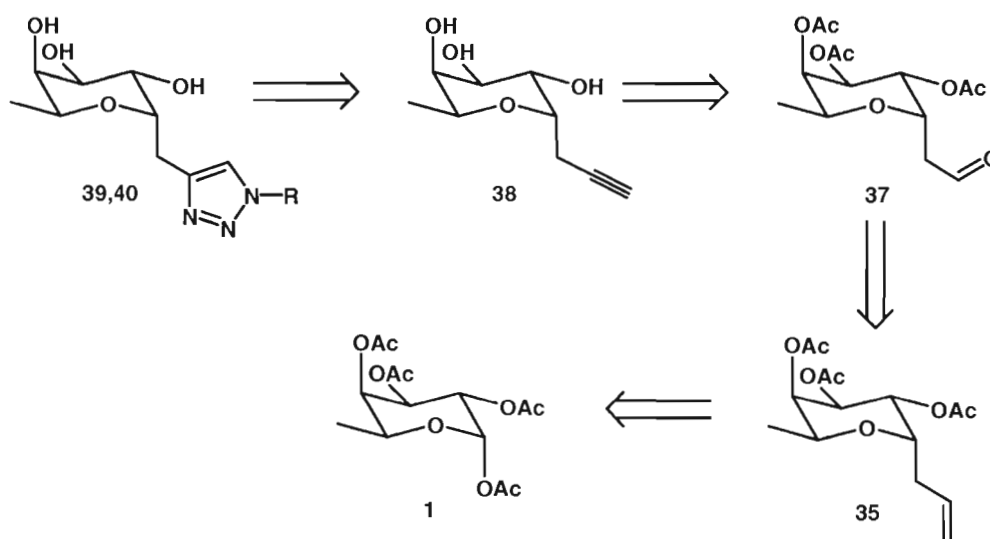


Schéma 3.8 Schéma rétro-synthétique pour la synthèse de α -L-fucosides de C-triazoles

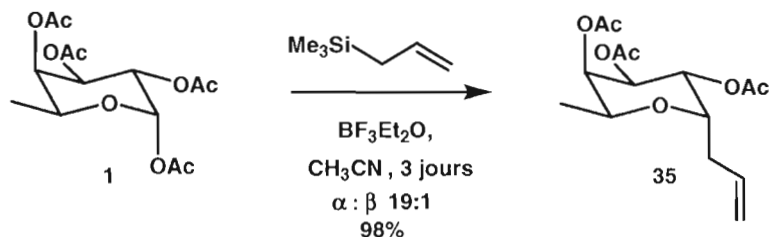


Schéma 3.9 Synthèse de l'α-L-fucopyranoside de C-allyle 35

Il est possible d'obtenir l'anomère α pur de ce composé sous forme de cristaux incolores à la suite d'une déprotection des acétates suivie d'une recristallisation dans l'acétate d'éthyle (schéma 3.10).⁹⁰ Étant donné la faible proportion d'anomère β (limite de la détection en RMN), le mélange d'anomères 19 : 1 a également pu être employé tel quel pour la suite de la synthèse.

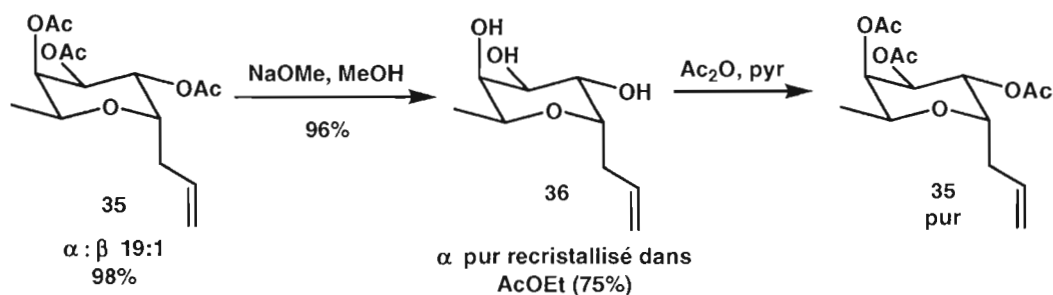


Schéma 3.10 Synthèse de l'anomère α pur du C-fucopyranoside d'allyle 35

L'aldéhyde **37** a ensuite été obtenu par ozonolyse de la double liaison du composé C-allyle **35**. Cet aldéhyde a ensuite réagi avec le diazophosphonate de Ohira-Bestmann pour être transformé en l'alcyne terminal **38** (schéma 3.11). La présence de méthanol et d'une base exigée par la procédure de Ohira-Bestmann a eu pour conséquence le clivage des groupements acétates. Le mécanisme de l'homologation d'un aldéhyde via le réarrangement d'un carbénoïde est illustré au schéma 3.12.

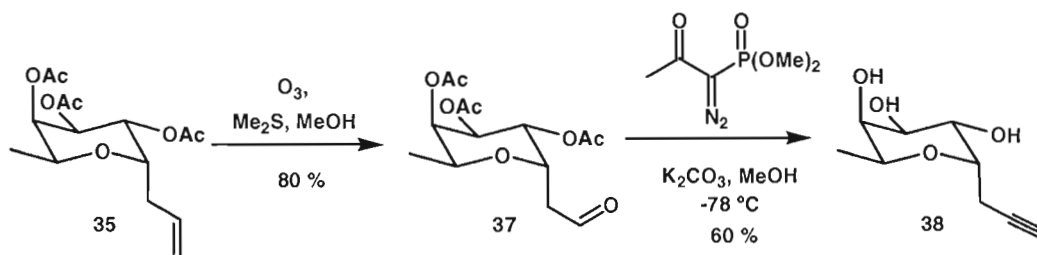


Schéma 3.11 Synthèse du propyne 38

Le mécanisme débute par une oléfination de Horner-Wadworth-Emmons de l'aldéhyde **37** en oléfine **II**, un composé diazo insaturé. L'ylure de phosphore **I** ayant réagi dans cette cycloaddition [2+2] a été formé *in situ* par l'action du méthanolate de sodium (schéma 3.12).

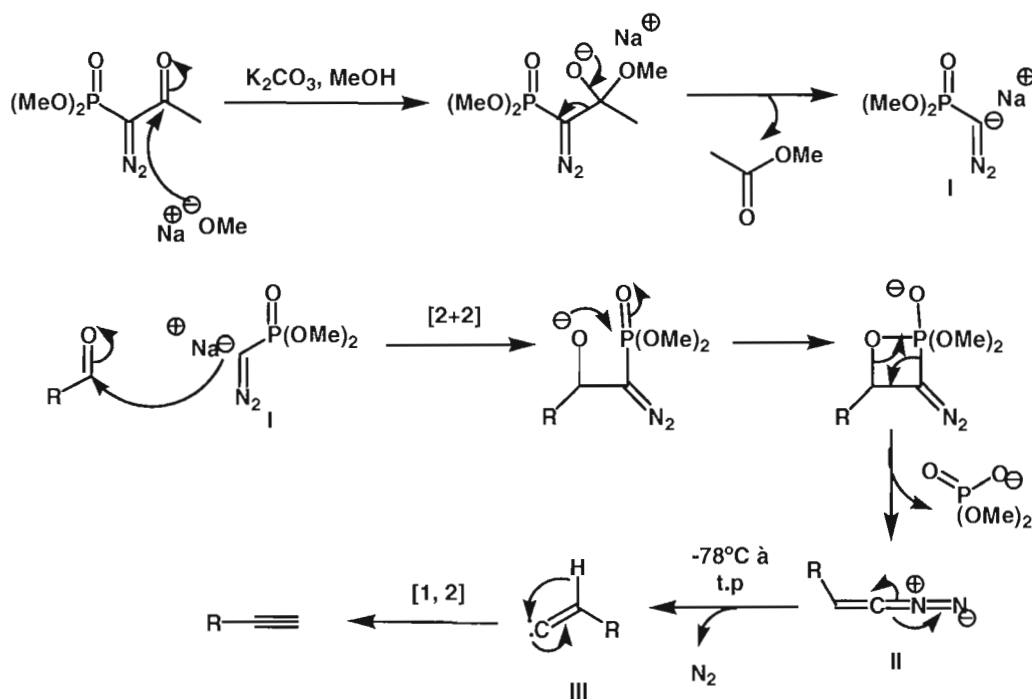


Schéma 3.12 Mécanisme de l'homologation d'Ohira-Bestmann

Lorsque le milieu réactionnel à -78°C se réchauffe à la température ambiante, l'oléfine **II** se décompose et une molécule d'azote est libérée pour former le vinylcarbène **III**. L'alcyne final est formé par un réarrangement [1,2] du vinylcarbène.

Le propyne **38** obtenu avec 72% de rendement a permis la formation d'une variété de triazoles α -C-fucopyranoside en réagissant avec les azotures **27** et **28** et ce, avec des rendements variant de 70 à 94% (Schéma 3.13). La réaction a été cette fois-ci catalysée par le cuivre(I) formé *in situ* à partir du Cu(II) par l'ascorbate, ce qui a permis de l'effectuer dans le mélange de solvant $\text{H}_2\text{O}/t\text{-BuOH}$, permettant ainsi une meilleure solubilité du propyne **38** déprotégé.

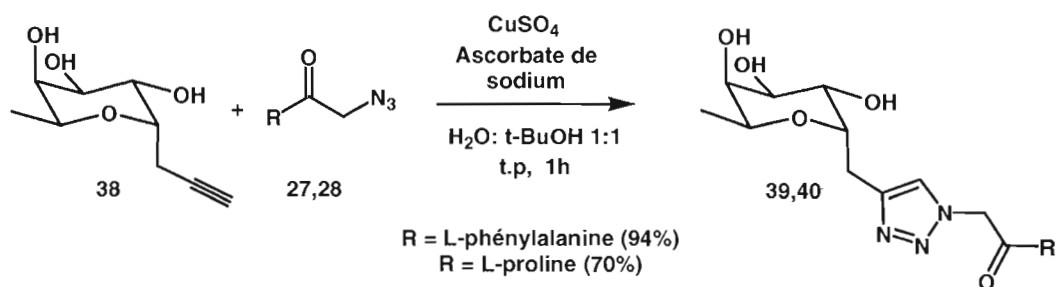


Schéma 3.13 Synthèse de α -L-fucopyranosides de C-triazole

L'aldéhyde **37** a été oxydé en acide carboxylique par le pyridinium chlorochromate (PCC) en présence d'eau pour former l'acide carboxylique **41** avec un rendement de 89% (schéma 3.14).

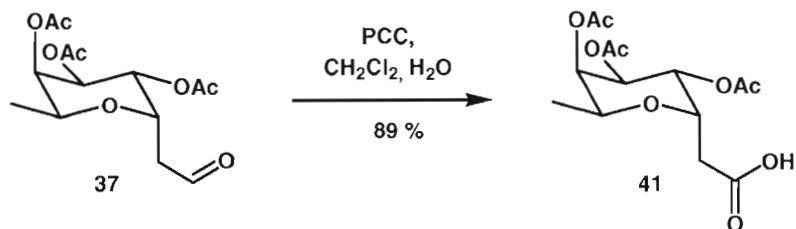


Schéma 3.14 Oxydation du composé **37** en composé **41** par le PCC

Il est possible d'envisager que la fonction carboxylate du composé **41** (déprotégé) en milieu physiologique puisse être impliquée dans une interaction de type ionique avec un résidu acide aminé cationique (lysine, arginine) du site de liaison de la PA-III.

3.2.6 Formation de α -L-fucopyranosides de *N*-triazole par 'Click Chemistry'

La préparation de α -L-fucopyranosides de *N*-triazole est possible en faisant réagir un azoture de glycosyle avec un dérivé de type alcyne terminal dans une réaction de 'Click Chemistry'. Les azotures de glycosyle peuvent être préparés de plusieurs façons. Puisque l'anomère α est désiré, il est nécessaire d'employer une méthode permettant l'obtention d'un maximum de cet anomère dans un nombre minimum d'étapes. L'azoture de configuration α **42** a été synthétisé par une méthode standard employant l'azoture de triméthylsilylène en présence d'un acide de Lewis (schéma 3.15). Tel que mentionné à la section 2.2 du chapitre II, l'assistance anchimérique du groupement participant en position 2 est à l'origine du mélange d'anomères. Ces anomères ont pu être séparés par chromatographie.

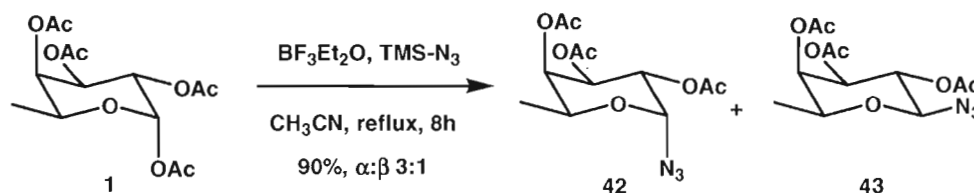


Schéma 3.15 Formation du composé azoture 42

La réaction de 'Click Chemistry' a été effectuée entre l'azoture **42** et l'alcool propargylique (schéma 3.16) pour mener à la formation du α -L-fucoside de *N*-triazole **44**. Le composé **44** représente un analogue bien distinct puisque le pharmacophore

triazole est directement lié à son carbone anomérique. Ce composé permettra d'étudier l'impact de la suppression du bras espaceur entre le pharmacophore et le glycoside, sur l'affinité de la PA-III.

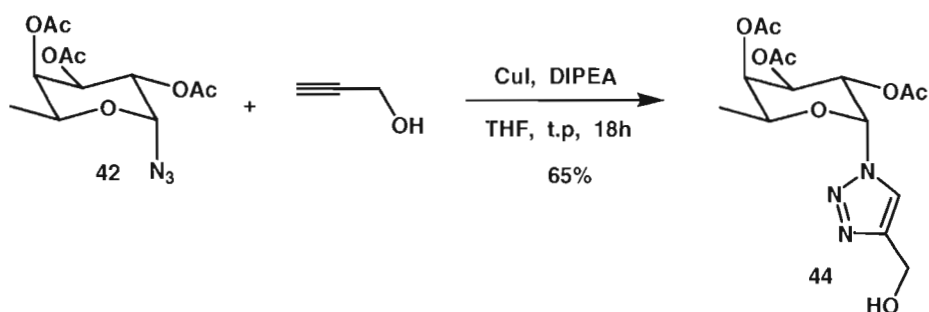


Schéma 3.16 Synthèse de triazole par réaction de ‘Click Chemistry’ entre l’azoture 42 et l’alcool propargylique

3.2.7 Test d’inhibition compétitive ELLA : résultats

Les glycomimétiques triazoles *O*- et *C*-fucopyranosides ont été déprotégés en conditions de Zemplén (NaOMe, MeOH) (figure 3.1) puis ainsi soumis à une évaluation biologique (tests d’inhibition compétitive ELLA, chapitre I section 1.7).

Les tests d’inhibition compétitive ELLA menés ont révélé que la PA-III pouvait avoir une grande affinité pour les dérivés triazoles, en comparaison avec le L-fucose. Deux types de tests ELLA ont été menés sur les analogues fucosides, ces tests sont expliqués à la section 1.7.1 de l’introduction. D’un type de test à l’autre, les valeurs d’affinité relatives sont généralement conservées. Ces valeurs d’affinité ainsi que certaines valeurs de IC₅₀, sont compilées dans les tableaux 3.2 (test de type 1) et 3.3 (test de type 2).

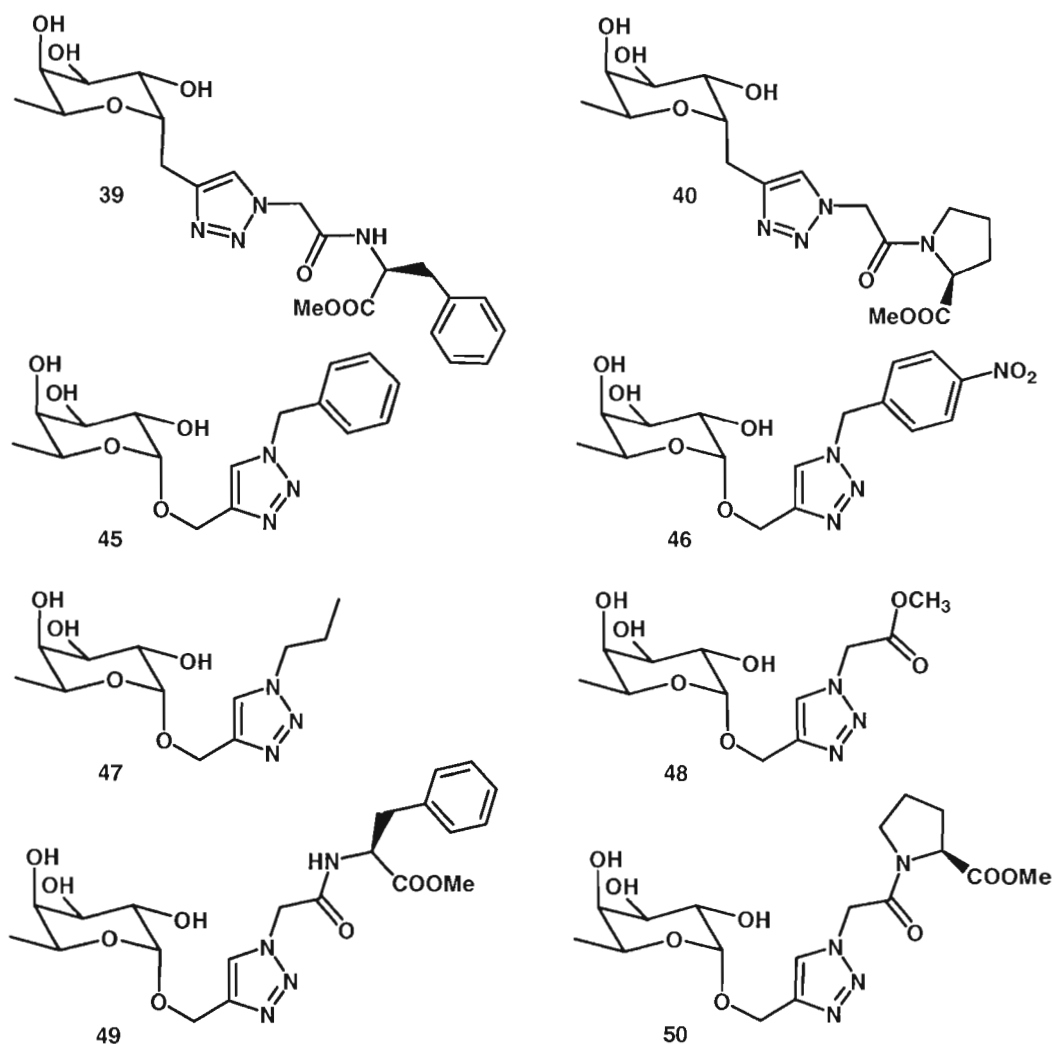


Figure 3.1 Analogues testés en inhibition compétitive ELLA

Selon les tests ELLA de type 1, la PA-III_L aurait une affinité relative de 14.5 pour le composé **45** tandis que selon les tests de type 2, cette affinité serait de 9.62. Quoi qu'il en soit, selon les tests de type 2, les composés **46**, **47** et **45** se sont avérés être de très bons inhibiteurs de l'adhésion de la PA-III_L au L-fucose, avec des potentiels de 9.80, 9.80 et 9.62 respectivement et des valeurs de IC₅₀ d'en moyenne 0.51 μ M.

Tableau 3.2

Résultats de l'inhibition de l'adhésion de la PA-III au α -L-fucose (test type 1)

Composé	Affinité relative ¹	Écart type
α -L-fucose	1.0	0.16
39	5.1	3.18
40	1.6	0.26
45	14.5	0.60
48	9.5	0.25
49	11.5	0.80
50	0.0	0.00

¹ Potentiel relatif est mesuré par rapport au α -L-fucose

Tableau 3.3

Résultats de l'inhibition de l'adhésion de la PA-III au α -L-fucose (test type 2)

Composé	IC ₅₀ (μ M)	Écart type	Affinité relative ¹	Écart type
α -L-fucose	5.00	0.50	1.00	0.10
45	0.52	0.02	9.62	0.37
46	0.51	0.03	9.80	0.58
47	0.51	0.01	9.80	0.19

¹ Potentiel relatif est mesuré par rapport au α -L-fucose

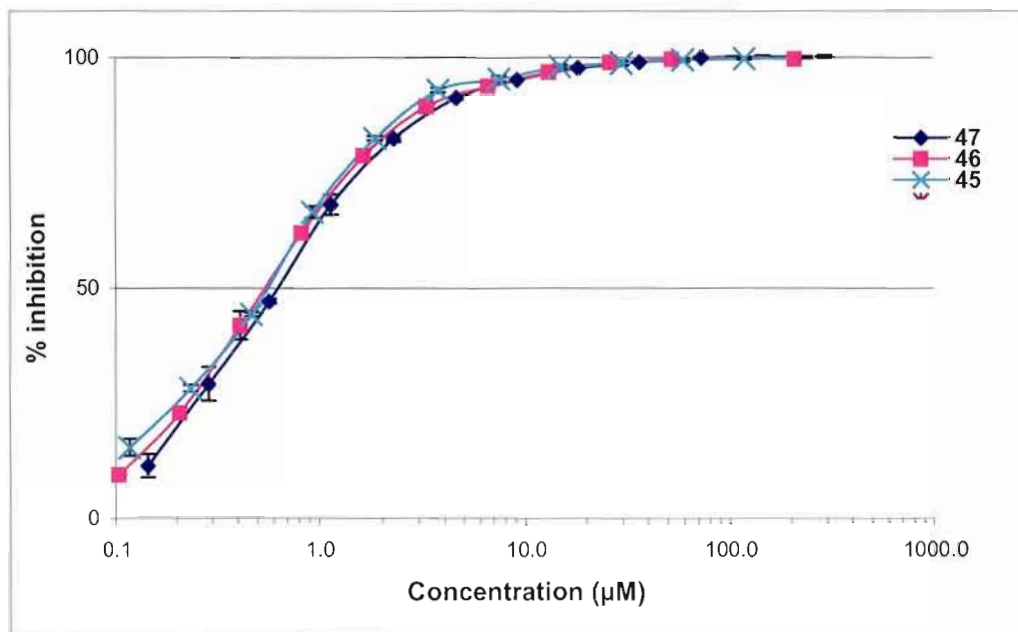


Figure 3.2 Courbe du pourcentage d'inhibition de l'adhésion de la PA-IIL en fonction de la concentration en (μM) (test type 2)

Les pharmacophores de ces trois composés se démarquent des autres par la présence de substituants plus hydrophobes sur l'hétérocycle triazole, soient le benzyle et le propyle. Ces résultats laissent suggérer la proximité d'une zone hydrophobe où des résidus d'acides aminés hydrophobes tels la glycine, la proline, la valine et l'alanine peuvent être impliqués dans des interactions de type hydrophobes avec les pharmacophore des trois composés. Si les acides aminés phénylalanine ou tyrosine sont également présents, il est possible d'envisager que ces résidus puissent être impliqués dans des interactions de type 'π-stacking' avec les substituant aromatiques des composés **45** et **46**. La substitution en para sur le substituant benzyle du composé **46** par un groupement désactivant tel le nitro, semblent avoir eu pour effet d'augmenter l'affinité de la PA-IIL pour ce composé. Il est possible d'envisager que le groupement nitro ait pu accepter un pont hydrogène d'un résidu acide aminé du site de liaison de la PA-II et ainsi renforcer l'affinité de cette dernière pour le composé **46**. Les fucosides **48** et **49** sont également très prometteurs avec des potentiel relatifs de 11.5 et 9.5 respectivement (tests ELLA type 1). Ces

composés possèdent tous deux une fonction carbonyle en position C-11 ainsi qu'un hétéroatome en α de ce dernier.

Le composé **49** se démarque toutefois par la présence d'un cycle aromatique et d'une fonction ester pouvant tous deux être impliqués dans des interactions avec les acides aminés du site de liaison de la PA-III. Un autre aspect important ayant été démontré par les tests ELLA est la plus faible reconnaissance de la PA-III pour les dérivés α -C-fucosides, comme le démontre le composé **39** avec un potentiel relatif de 5.1 (tests ELLA type 1). Cette observation laisse présumer une interaction de type pont hydrogène impliquant l'oxygène anomérique en tant qu'accepteur. Le composé **39** possédant toutefois un atome de moins que les analogues *O*-fucosides, il est possible d'attribuer le manque de d'affinité de la PA-III pour le dérivé **39** à la position qu'occupe son pharmacophore dans le site de reconnaissance de la lectine. Des résultats surprenants ont été obtenus avec les composés **40** et **50**. Ces composés partageant le point commun d'avoir un aglycone contenant un résidu L-proline, n'ont pas ou presque pas été reconnus par la PA-III. Ces résultats laissent présumer que le résidu L-proline de l'aglycone, existant en solution sous forme de rotamères *cis* et *trans*, ne parviendrait pas à s'insérer de manière optimale dans le site de liaison de la PA-III.

Les intermédiaires issus de la synthèse des triazoles, soient les composés α -C-fucosides **36**, **38** et **51**, ainsi que l'analogue azoture **52**, ont également été déprotégés (figure 3.3) puis testés en inhibition compétitive (ELLA de type 1 et 2).

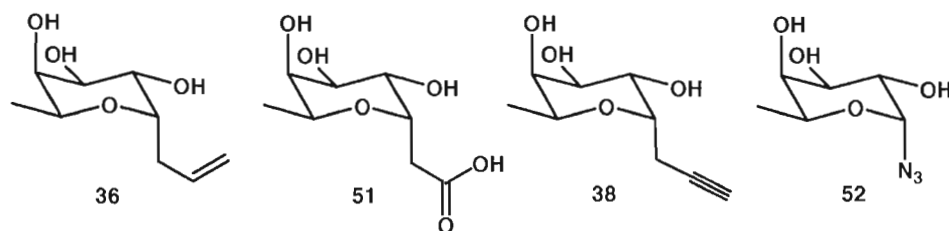


Figure 3.3 Analogues testés en inhibition compétitive ELLA

Les données issues des tests ELLA de type 1, soit les valeurs d'affinité relative, ont été compilées dans le tableau 3.4 et celles issues de tests de type 2 dans le tableau 3.5.

Tableau 3.4

Résultats de l'inhibition de l'adhésion de la PA-III au α -L-fucose (test type 1)

Composé	Affinité relative ¹	Écart type
α -L-fucose	1.0	0.16
36	1.8	0.85
38	1.8	0.85

¹ Potentiel relatif est mesuré par rapport au α -L-fucose

Tableau 3.5

Résultats de l'inhibition de l'adhésion de la PA-III au α -L-fucose (test type 2)

Composé	IC ₅₀ (μ M)	Écart type	Potentiel relatif ¹	Écart type
α -L-fucose	5.00	0.50	1.00	0.10
51	200	20.0	0.03	0.00
52	0.94	0.10	5.32	0.57

¹ Potentiel relatif est mesuré par rapport au α -L-fucose

Selon les tests ELLA de type 1, les C-fucosides **36** et **38** ont été à peine mieux reconnu par la PA-III que l' α -L-fucose avec un potentiel 1.80 chacun. Selon les tests de type 2, le fucoside **52** a été le mieux reconnu avec un potentiel relatif d'inhibition de 5.32 contrairement au fucoside **51**, pour lequel la PA-III n'a eu aucune affinité.

3.2.8 Conclusions

La synthèse de composés fucosides possédant divers pharmacophores de type triazole, ont pu être aisément synthétisés par des réactions de 'Click Chemistry'. Les résultats des tests ELLA ont démontré que les analogues possédant un aglycone de type triazole étaient très bien reconnu par la PA-III, révélant ainsi un type de pharmacophore très prometteur pouvant être synthétisé en peu d'étapes et avec de bons rendements. Les composés **45**, **46** et **47** se sont avérés être les meilleurs inhibiteurs de type triazole. Des modifications devront donc être apportées à la structure de ces composés afin de maximiser les interactions entre l'analogue et la PA-III et ainsi synthétiser de meilleurs inhibiteurs. Pour un design plus rationnel, une modélisation plus pointue devra être effectuée en chimie computationnelle ou à partir d'images rayons X, afin d'établir les conformations adoptées par les meilleurs inhibiteurs dans le site de liaison et les interactions dans lesquelles ils sont impliqués.

3.3 Seconde génération de glycomimétiques : isoxazoles *O*- et *C*- α -fucopyranosides

Cette section de chapitre se concentrera sur les méthodes synthétiques employées pour l'obtention de composés isoxazoles *O*- et *C*- α -fucopyranosides, sur leurs modifications post-cyclisation ainsi que sur leur potentiel d'inhibition déterminée par tests ELLA.

3.3.1 L'isoxazole comme pharmacophore

Les hétérocycles isoxazoles représentent une famille de pharmacophores très prometteurs en raison de leur activité biologique.^{91,92,93,94,95} Les cycles azoles sont des structures de choix dans le design de molécules biologiquement actives et de matériaux organiques avancés (synthons) puisqu'ils peuvent être directement transformés en une variété d'agents bioactifs.^{96,97,98} Tout comme les hétérocycles triazoles, les isoxazoles

peuvent former un complexe π - π avec des résidus acides aminés aromatiques et agir aussi comme accepteurs d'hydrogène. Puisque les isoxazoles sont aromatiques et plans, donc stables, ils ne demandent lors de leur synthèse qu'un contrôle au niveau de la régiochimie.

3.3.2 Synthèse des isoxazoles

Les dérivés isoxazoles sont habituellement préparés par une réaction cycloaddition 1,3-dipolaire impliquant un dipolarophile (alcyne) et un dipôle (oxyde de nitrile). Généralement, les oxydes de nitrile aliphatiques peuvent être préparés selon deux principales stratégies (schéma 3.17)^{99,100,101,102} : à partir d'un aldoxime en présence d'un agent chlorant comme le N-chlorosuccinimide (NCS),^{103,104,105} suivi d'un traitement avec une base faible et par déshydratation de dérivés nitro (voie A), soit en employant l'hypochlorite de sodium combiné à une base¹⁰⁶ ou en appliquant la méthode de Mukaiyama et Hoshino¹⁰⁷ qui utilise l'isocyanate de phényle avec une base (Et_3N) (voie B).

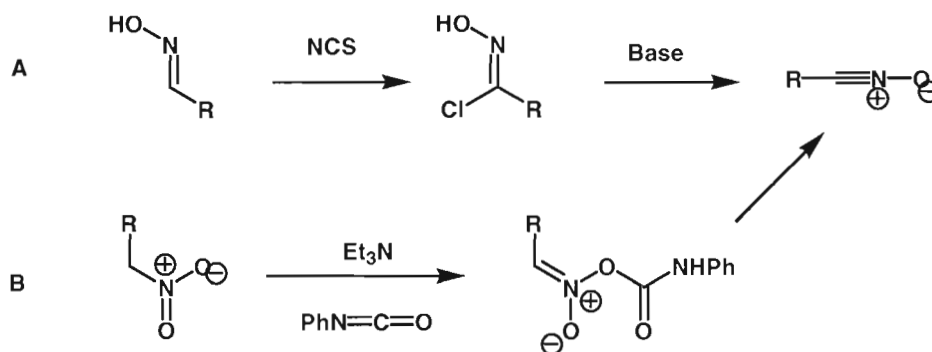


Schéma 3.17 Méthodes générales pour la préparation d'oxyde de nitrile

Les oxydes de nitrile sont généralement préparés *in situ* afin de prévenir leur dimérisation et leur décomposition. Basel et Hassner¹⁰⁸ ont développé une méthodologie

permettant la formation d'un oxyde de nitrile par la déshydratation d'un nitroalcane par le di-*tert*-butyldicarbonate ($t\text{-Boc}_2\text{O}$) en présence de 4-diméthylaminopyridine (DMAP) (schéma 3.18). L'équipe de Carreira¹⁰⁹ a plus récemment publié une méthode générale pour la synthèse d'oxydes de nitrile, par la déshydratation d'acides hydroxamiques *O*-silylés en présence d'anhydride triflique et d'une base (schéma 3.19).

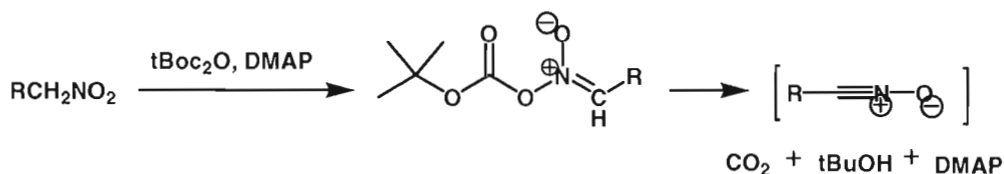


Schéma 3.18 Méthode de Hassner : Activation de la fonction nitro par le Boc_2O puis formation de l'oxyde de nitrile après déshydratation

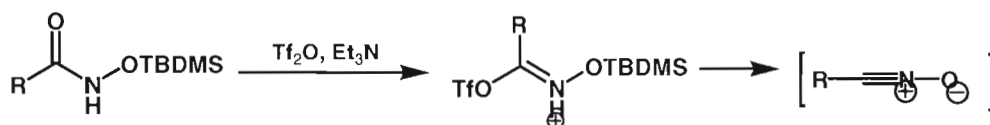


Schéma 3.19 Méthode de Carreira : Déshydratation d'acides hydroxamiques *O*-silylés en présence de $\text{Tf}_2\text{O}/\text{Et}_3\text{N}$

La cycloaddition 1,3-dipolaire est une addition supra faciale et donc *syn* stéréospécifique. Lorsque le dipôle et le dipolarophile sont tous deux dissymétriques, il y a possibilité de deux orientations lors de l'addition (schéma 3.20). La cycloaddition concertée d'un oxyde de nitrile sur une oléfine ou un alcyne peut être régiosélective dépendamment des effets stériques et électroniques.^{110,111,112} Généralement, l'interprétation la plus satisfaisante de la régiochimie de ces cycloadditions s'appuie sur les concepts d'orbitales moléculaires frontières (OMF), plus spécifiquement sur les coefficients atomiques. L'orientation la plus favorable est celle qui met en jeu une

interaction complémentaire entre les orbitales frontières du dipôle et du dipolarophile. L'orbitale occupée la plus haute en énergie (HOMO: highest occupied molecular orbital) et l'orbitale non occupée la plus basse en énergie (LUMO: lowest unoccupied molecular orbital) des deux réactifs sont les orbitales considérées.

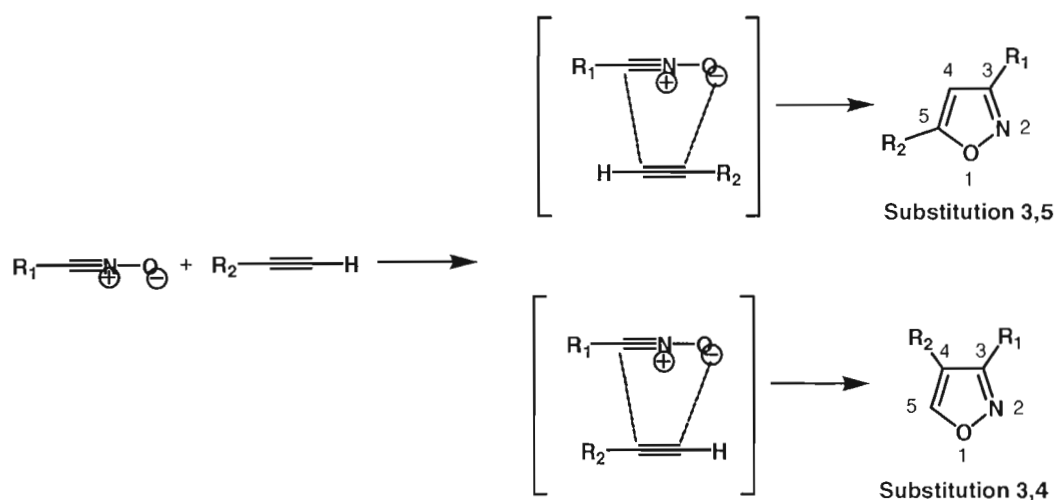


Schéma 3.20 Préparation des isoxazoles : deux orientations possibles lors de la cycloaddition 1,3-dipolaire

Les interactions stabilisantes des paires d'orbitales frontières interviennent dans les états de transition de toutes les cycloadditions 1,3-dipolaires, ce qui explique que les cycloadditions concertées soient possibles sur les systèmes à liaisons multiples. Sustmann a classé les cycloadditions 1,3-dipolaires en trois types en se basant sur les énergies relatives des OMF entre le dipôle et le dipolarophile (figure 3.4).¹¹³ Dans la plupart des cas, la $HOMO_{dipôle}$ interagit fortement avec la $LUMO_{dipolarophile}$ (type I), il est cependant possible d'observer la relation inverse (type III), soit la $HOMO_{dipolarophile}$ interagit fortement avec la $LUMO_{dipôle}$ et dans certains cas, les deux interactions HOMO-LUMO possibles sont d'ampleur similaire (type II). Il faut dans chacun des cas que la différence d'énergie entre la HOMO et la LUMO soit la plus faible possible. On observe habituellement la cycloaddition de Sustmann rapide de type I lorsque le dipôle est riche

en électrons et l'addition rapide de type III lorsque le dipôle est pauvre en électrons. Par exemple, la cycloaddition [3+2] de l'ozone sur une oléfine lors de la réaction d'ozonolyse est considérée comme étant de type III. Au niveau des dipôles et dipolarophiles à densité électronique moyenne, les cycloadditions 1,3-dipolaires seront alors de type II qui est plus lente.

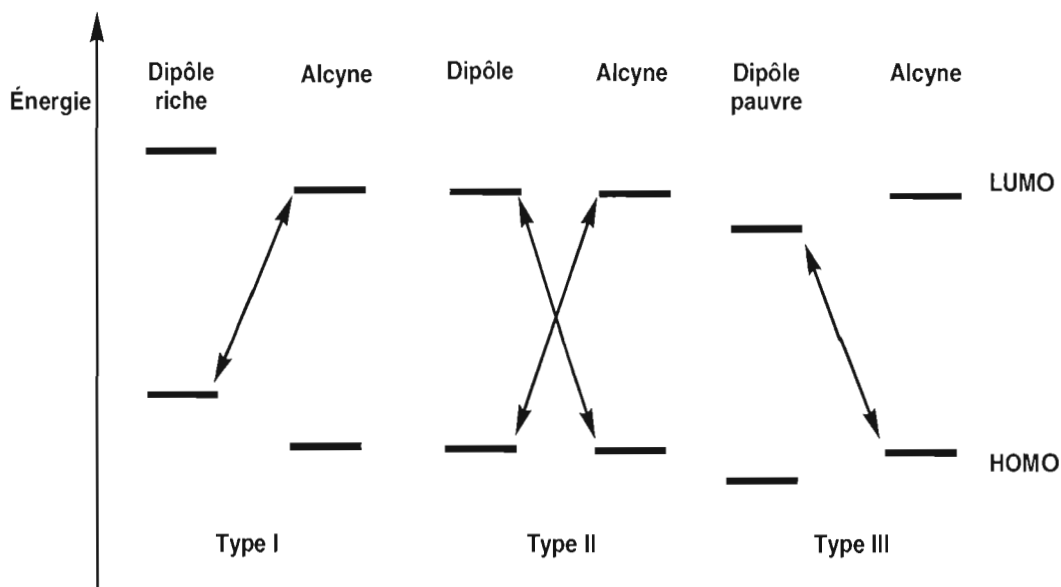


Figure 3.4 Classification de Sustmann : trois types d'addition

Les cycloadditions 1,3-dipolaires impliquant des oxydes de nitrile comme dipôles sont généralement classées de type II, elles sont cependant encore mieux classées à la frontière du type III, étant donné que les oxydes de nitrile possèdent une basse couche d'énergie HOMO. Puisque les cycloadditions concertées de type II se déroulent plus lentement, un état de transition plus tardif représente mieux ce type de réaction. Donc, les effets stériques dicteront la régiochimie de la cycloaddition, ce qui explique l'obtention du régioisomère 3,5 de l'hétérocycle isoxazole.

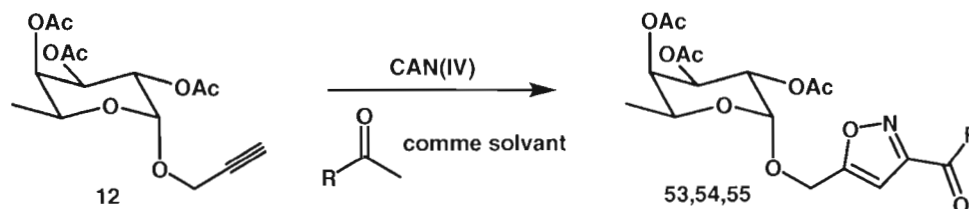
La plupart des travaux portant sur la synthèse de glycomimétiques utilisant la cycloaddition 1,3-dipolaire nécessitent plusieurs étapes ou ne sont pas compatibles avec

les liens glycosidiques fragiles présents sur les saccharides en milieu acide.^{114,115,116,117} Une nouvelle approche permettant la préparation rapide et efficace de glycosides comportant un isoxazole était donc nécessaire. L'équipe de Itoh¹¹⁸ a développé une synthèse 'one pot' de dérivés 3-acétyl- et 3-benzoylisoxazole employant le cérium(IV) ammonium nitrate (CAN(IV)) sur des substrats simples. Cette méthode n'a toutefois jamais été appliquée aux sucres. Le CAN(IV) a été employé pour une variété de transformations oxydatives^{119,120} incluant la nitration en α de cétones pour la formation d'oxydes de nitrile en conditions acides.^{121,122} L'équipe de Moore a exploité la procédure de Itoh *et al.* et a démontré que les alkynylboronates substitués par un groupe TMS pouvaient être employés comme dipolarophile et mener à la formation de 3-acétylisoxazole. En se basant sur les travaux de Itoh, nous avons modifié cette méthodologie afin de la rendre compatible aux fonctionnalités des saccharides.¹²³

La synthèse de fucosides de 3,5-isoxazoles a donc été réalisée en faisant réagir le propynyle **12** avec des cétones méthyliques, soit l'acétone, l'acétophénone ou la pinacolone, à reflux et en présence de CAN(IV) comme agent de nitration. Le problème majeur rencontré lors de l'optimisation de la méthode a été la fragilité des groupements protecteurs acétates et des liens glycosidiques en milieu acide. Les produits d'hydrolyse étaient souvent perdus dans la phase aqueuse lors des extractions, ce qui affectait grandement le rendement. Même en conditions anhydres, nous avons observé la formation de ces produits d'hydrolyse en raison de la perte constante d'une molécule d'eau lors de la déshydratation de la fonction nitro au moment de la formation de l'oxyde de nitrile (schéma 3.21).^{118,121} Afin d'enrayer ce problème, du tamis moléculaire 4Å a été ajouté au mélange réactionnel, ce qui a permis de capter les molécules d'eau et d'augmenter ainsi les rendements. Lorsque la réaction a été tentée à la température de la pièce, les rendements obtenus ont été nettement supérieurs, cependant les temps de réactions ont dû être prolongés. Le tableau 3.6 résume les cycloadditions menées avec le dipolarophile **12** en présence de CAN(IV) dans divers solvants de type cétone méthylique.

Tableau 3.6

Optimisation des conditions de réaction pour la synthèse d'isoxazoles employant le propynyle **12** comme dipolarophile



Entrée ^b	Solvant	R	Température (°C)	Temps	Produit/Rdt (%)
1 ^a	Acétone	CH ₃	reflux	16h	53 (48)
2 ^a	Acétophénone	Ph	reflux	16h	54 (45)
3	Acétone	CH ₃	reflux	16h	53 (76)
4	Acétophénone	t-Bu	reflux	16h	54 (79)
5	Pinacolone	Ph	reflux	66h	55 (70)
6	Acétone	CH ₃	t.p	5 jours	53 (84)
7	Acétophénone	Ph	t.p	5 jours	54 (75)
8	Pinacolone	t-Bu	t.p	7 jours	55 (80)

^a Procédure publiée précédemment par Itoh *et al.*¹¹⁸

^b Procédure optimisée pour les entrées 3 à 8.

Aucune procédure de la littérature impliquant le CAN(IV) n'avait encore employé la pinacolone comme cétone. Le succès de la pinacolone démontre la versatilité de la méthode et la possibilité d'employer diverses cétones méthyliques. Puisque certaines cétones peuvent être plus précieuses ou dispendieuses, la réaction a été réalisée avec l'emploi d'un co-solvant. Les solvants acétonitrile, tétrahydrofurane, dichlorométhane et dioxane se sont tous avérés être compatibles avec les conditions réactionnelles.

Le mécanisme proposé par Itoh *et al.*¹²⁴ est illustré au schéma 3.21. La réaction débute par la nitration de la cétone **A** par le CAN(IV) pour former la nitrocétone **B**. L'équipe de

Sugiyama¹²⁵ avait exposé que le Ce^{4+} était converti premièrement en Ce^{3+} par la cétone et ensuite la nitration avait lieu en présence de Ce^{3+} . En milieu acide, les nitrocétones sont converties en cation nitroso **C**, suivie par la formation in situ de l'oxyde de nitrile **D** par tautomérisation. L'oxyde de nitrile résultant peut réagir comme dipôle dans une réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire avec un dipolarophile et former le 3,5-isoxazole disubstitué **E**. Une réaction secondaire associée à la cycloaddition est la dimérisation de l'oxyde de nitrile en furoxane **F**.

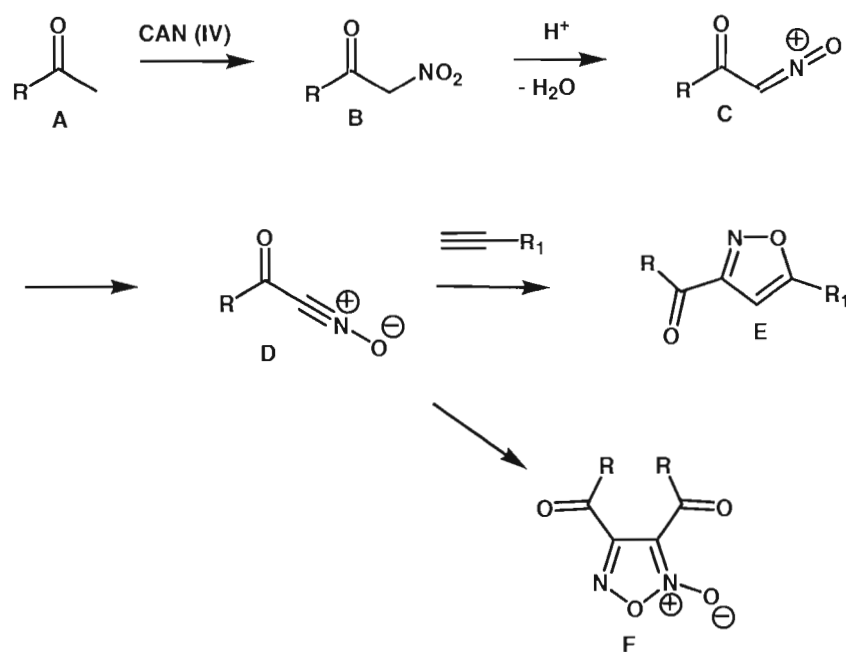


Schéma 3.21 Mécanisme réactionnel de la cycloaddition 1,3-dipolaire en présence de CAN (IV)

L'observation de ce dérivé furoxane a permis de confirmer l'existence de l'oxyde de nitrile comme intermédiaire réactionnel. Puisque l'oxyde de nitrile est issu de l'oxydation du solvant par la CAN(IV) , ce produit secondaire est négligeable et n'affecte ainsi pas le rendement de la réaction. La nitration sélective de la fonction cétone par rapport à l'ester des groupements protecteurs¹²⁶ nous a porté à croire que la déprotection du fucose ne passait pas nécessairement par une réaction de nitration. Une expérience

impliquant le propynyle **12** et le CAN(IV) dans le solvant acétonitrile nous a permis d'observer par spectroscopie IR qu'il n'y avait pas nitration des groupes acétates, ce qui n'empêchait pas le sucre d'être déprotégé en absence de tamis moléculaire.

Nous avons étendu les applications de cette méthode à la synthèse d'hétérocycles 2-isoxazoline en employant le dérivé fucopyranoside d'allyle **14** (section 2.5 du chapitre II) comme dipolarophile. Une analyse des spectres ^1H RMN du cycloadduit brut **56** a cependant révélé la présence de deux diastéréoisomères (schéma 3.22). Le rapport d'intégration des signaux brut a indiqué que le ratio du mélange diastéréomérique était de 57/43 pour un excès diastéréomérique (ed) de 14%, ce qui n'est pas surprenant puisque aucune mesure n'a été prise pour assurer un contrôle de la diastéréosélectivité lors de la cycloaddition 1,3-dipolaire. Les singulets à δ 2.47 et 2.44 ppm correspondant aux protons du méthyle de la cétone substituant l'isoxazoline ont été considérés dans l'établissement du ratio diastéréomérique.

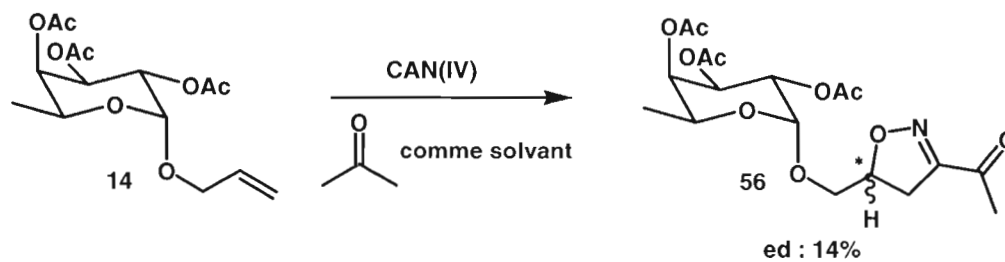


Schéma 3.22 Formation de l'isoxazoline 56 par cycloaddition 1,3-dipolaire avec l'allyle 14

Malheureusement, les diastéréoisomères n'ont pas pu être séparés par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice ni par recristallisation dans des solvants polaires tel l'éthanol 100%, le méthanol et l'acétate d'éthyle. Généralement, les oxydes de nitrile réagissent avec des alcènes terminaux pour mener à la formation du régioisomère 5 de l'isoxazoline, ce qui signifie que comme pour l'isoxazole, l'atome de carbone de l'oxyde de nitrile attaque l'atome terminal de l'alcène.⁹⁹

À la suite de son optimisation, cette procédure 'one pot' a été appliquée à d'autres dérivés saccharides, notamment au D-mannose, au D-galactose et au D-lactose. Les rendements obtenus pour ces sucres ont été comparables à ceux du L-fucose, démontrant encore une fois la versatilité de la méthodologie. Ces travaux ont d'ailleurs été publiés récemment dans le journal *Synlett*,¹²³ ainsi que dans la revue *Chemical Communication*.¹²⁷

3.3.3 Test d'inhibition compétitive ELLA : premiers résultats

Les dérivés fucosides d'isoxazoles ont été déprotégés en conditions de Zemplén puis soumis aux tests d'inhibition compétitive ELLA (schéma 3.23). Les tests ELLA menés au CERMAV ont révélé que la PA-III pouvait avoir une bonne affinité pour les dérivés isoxazoles **57** et **58**, comme en témoignent les valeurs d'affinité relative de 8.8 et 5.5 respectivement par rapport au L-fucose.

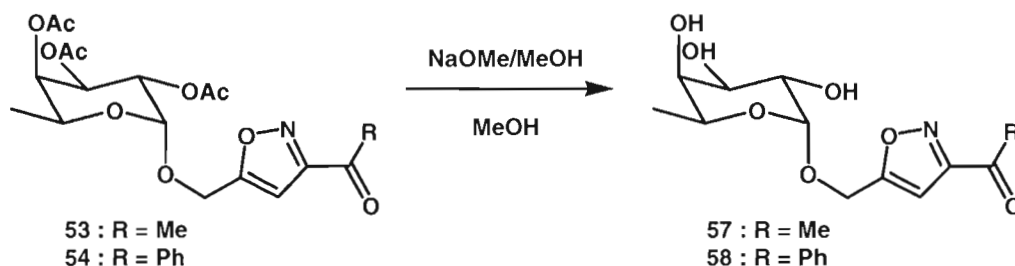


Schéma 3.23 Déprotection des composés **53** et **54** en conditions de Zemplén

3.3.4 Structure de la lectine PA-III co-cristallisée avec le composé **57**

L'équipe du professeur Imberty est parvenue à co-cristalliser la lectine PA-III et le composé isoxazole fucoside **57** permettant ainsi d'obtenir une image par diffraction rayons X du complexe. L'une de ces images cristallographiques expose la présence de trois nouveaux ponts hydrogène établis entre le composé **57** et les résidus d'acides

aminés du site de liaison (figure 3.5). Ces trois liaisons hydrogènes impliquent deux molécules d'eau. Une première molécule d'eau donne un hydrogène à l'oxygène anomérique du fucoside et un second à l'oxygène endocyclique de l'isoxazole. Une deuxième molécule d'eau donne un pont hydrogène à l'oxygène du carbonyle de la cétone substituant l'isoxazole. Ces trois interactions s'additionnant à celles du L-fucose décrites en introduction, pourraient expliquer la plus grande affinité de la PA-IIL pour l'analogue **57**.

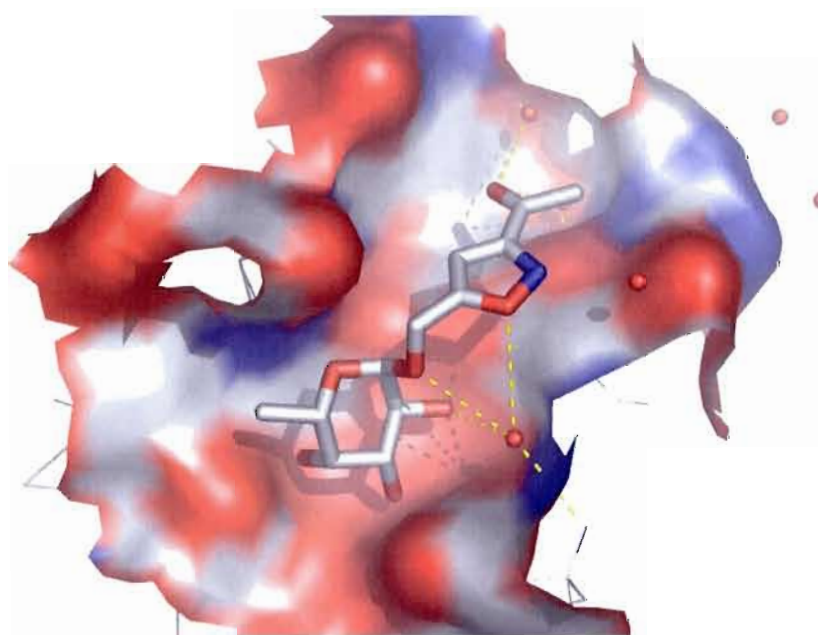


Figure 3.5 Surface de Connolly du site de liaison de la PA-IIL contenant le composé **57** (en bâtonnet)

Une seconde image cristallographique révélant la lectine presque entière démontre qu'il est possible d'étendre davantage la portée du pharmacophore, puisque le site de liaison semble s'ouvrir et offrir de nombreux site d'interactions. Cette image illustre également le composé **57** en gris superposé au ligand naturel L-fucose en jaune démontrant ainsi que la position anomérique est la plus flexible aux modifications. Les importantes interactions entre les hydroxyles 2,3 et 4 du fucose et les ions calcium (sous la surface de

Connolly à la figure 3.6), font que les fucosides se lient toujours sensiblement de la même manière au niveau de leur squelette saccharidique.

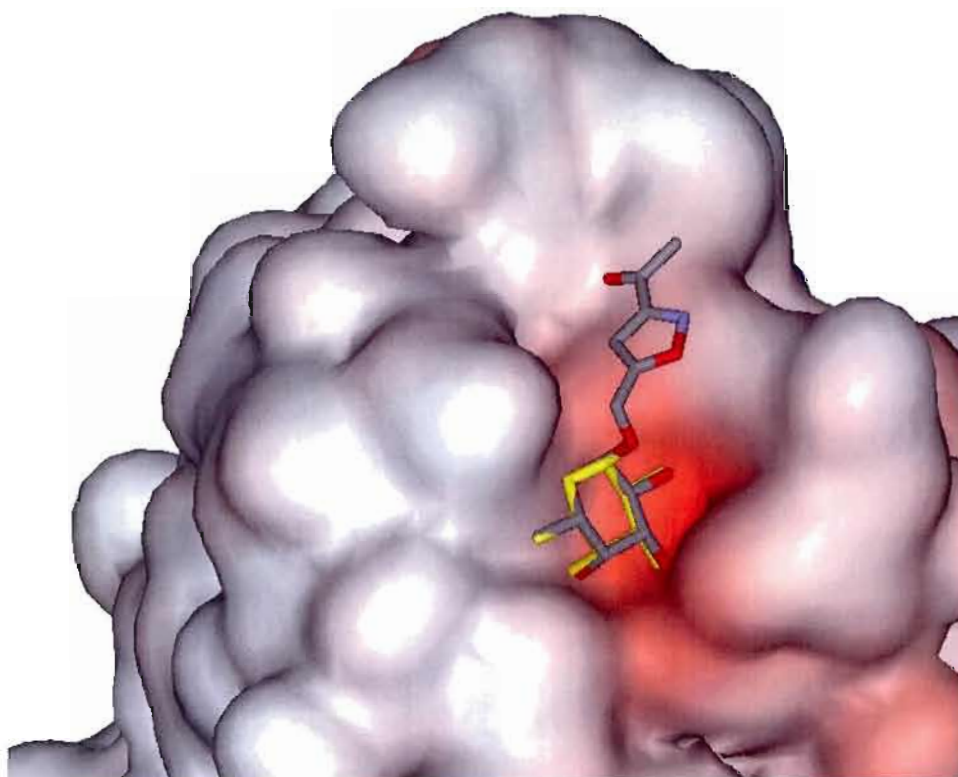
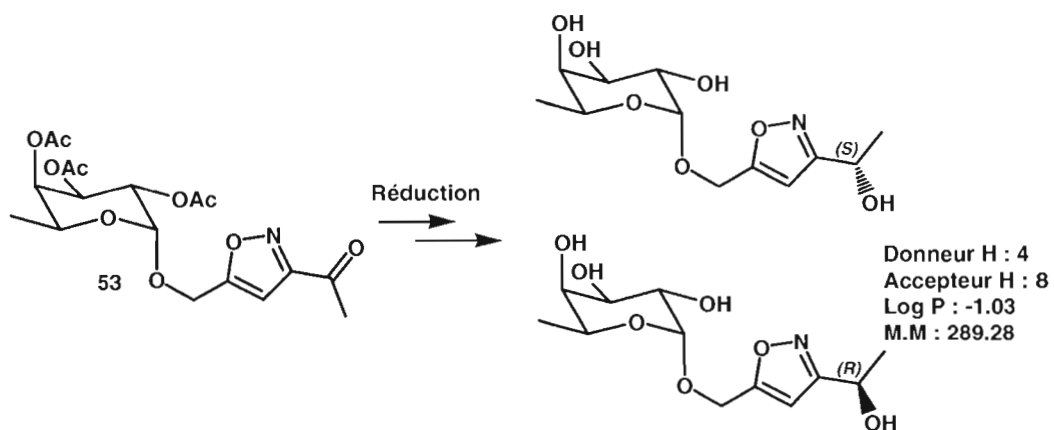
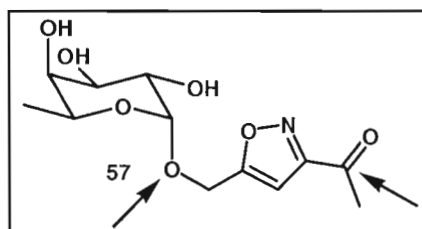


Figure 3.6 Surface de Connolly du site de liaison de la PA-IIL contenant le composé **57** (en bâtonnets gris) superposé au L-fucose (en bâtonnets jaunes)

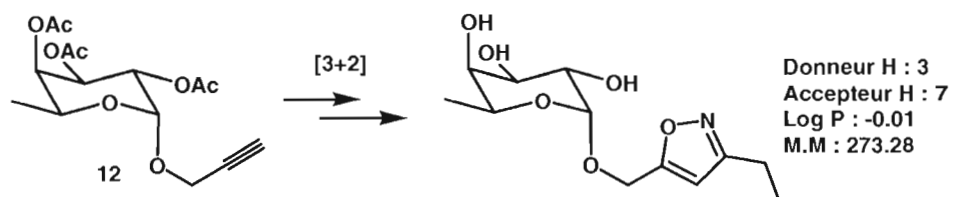
D'un point de vue plus synthétique, ces images cristallographiques peuvent consister en une preuve de l'obtention du régioisomère 3,5 de l'isoxazole issu de la réaction cycloaddition 1,3-dipolaire avec le CAN(IV). Nous n'avions auparavant pu que prédire la régiosélectivité de la réaction à l'aide de données théoriques, puisqu'il nous avait été impossible, à l'aide d'expériences RMN nOe (Nuclear Overhauser Effect), de démontrer le régioisomère formé lors de la cycloaddition.

3.3.5 Optimisation de la structure du composé **57** et exploration de pharmacophores de type isoxazole

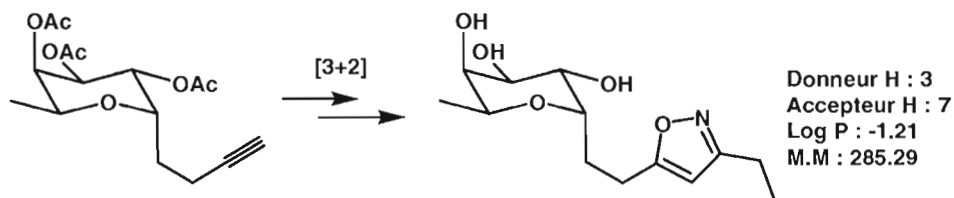
Le composé **57** a été modifié au niveau du substituant de l'hétérocycle isoxazole afin d'explorer la possibilité de créer d'autres liens hydrogènes et également de juger de l'importance des atomes d'oxygène accepteurs de ponts hydrogènes aux positions 1 et 12 du composé **57**. Les stratégies de synthèse décrivant ces modifications sont représentées au schéma 3.24. Une réduction diastéréosélective de la cétone substituant l'hétérocycle isoxazole a été effectuée, dans le but de soumettre les deux diastéréoisomères aux tests ELLA. Ces tests permettraient d'évaluer l'importance de l'hybridation sp^2 du lien du carbonyle en position 3 de l'isoxazole du composé **57** à la formation de ponts-hydrogène au sein du site de liaison de la PA-III. La procédure de cycloaddition 1,3-dipolaire de Mukaiyama-Hoshino a été appliquée aux sucres lors de la préparation d'hétérocycles isoxazoles substitués par des groupes alkyles, tel l'éthyle pour l'obtention de l'analogue désoxy du composé **57**. Cet analogue désoxy permettrait d'étudier l'effet de la perte du pont hydrogène impliquant l'oxygène du carbonyle de la cétone. Finalement, la synthèse d'un analogue C-fucoside du dipolarophile **12** a été tentée pour être ensuite soumis à une cycloaddition [3+2] en présence de CAN(IV) et d'acétone pour la préparation de la version C-fucoside du composé **57**. Cet analogue permettrait de comparer l'affinité de la PA-III pour un O-fucoside et un C-fucoside plus stable et d'évaluer la pertinence du travail plus ardu de synthèse de C-glycosides.



Analogues réduits



Analogue desoxy



Analogue C-fucoside

Schéma 3.24 Stratégie de modification de la structure du composé 57

Le respect des règles de Lipinski¹²⁸ a été vérifié pour chaque composé et ce, même si un médicament administré sous forme d'aérosol est envisageable. Les composés devaient donc présenter une masse moléculaire inférieure à 500 g/mol, moins de donneurs de 5 ponts hydrogènes, moins de 10 accepteurs de ponts hydrogène et un logP inférieur à 5 (idéalement entre 1 et 5). Bien que leur valeur de logP soit un peu basse, les analogues du composé **57** respectent les règles de Lipinski, ce qui en font des candidats potentiellement biodisponibles si ingérés par voie orale.

3.3.6 Réduction de la cétone portée par l'isoxazole du composé **53**

Corey et collaborateurs ont publié une méthode de réduction hautement énantiosélective de cétones prochirales en alcools.¹²⁹ Cette réduction est réalisée grâce à des catalyseurs chiraux de type oxazaborolidine en présence d'un composé de bore (borane ou diborane, source de réduction stœchiométrique). Ces oxazaborolidines sont souvent notés CBS pour Corey, Bakshi et Shibata. Il existe d'autres systèmes de réduction de cétones prochirales comme les agents de réduction stœchiométriques chiraux (BINAL-H¹³⁰ et boranes^{131,132}), l'hydrogénation asymétrique catalysée¹³³ et le transfert asymétrique d'hydrure.¹³⁴ La cétone portée par l'isoxazole du composé **53** a été réduite diastéréosélectivement dans une réaction catalysée par les deux énantiomères de l'oxazaborolidine de Corey (schéma 3.25). Les rendements plutôt faibles obtenus lors de la réduction peuvent être attribués à la déprotection des groupements acétates, suivie de la perte des produits déprotégés lors d'extractions. La procédure décrite par Trost *et al.*¹³⁵ a donné les meilleurs résultats puisqu'elle ne comportait pas d'étape d'acidification lors de l'isolement. Au niveau de l'énantiosélectivité, les résultats ne furent pas ceux escomptés. Les ratios de diastéréoisomères ont été déterminés par RMN ¹H, en considérant les doublets dans la région de δ 1.5 ppm. Le manque de diastéréosélectivité pourrait être attribué à une complexation de l'atome d'azote de l'isoxazole au bore de l'oxazaborolidine. Le mécanisme de la réaction de réduction diastéréosélective de Corey est représenté au schéma 3.26.

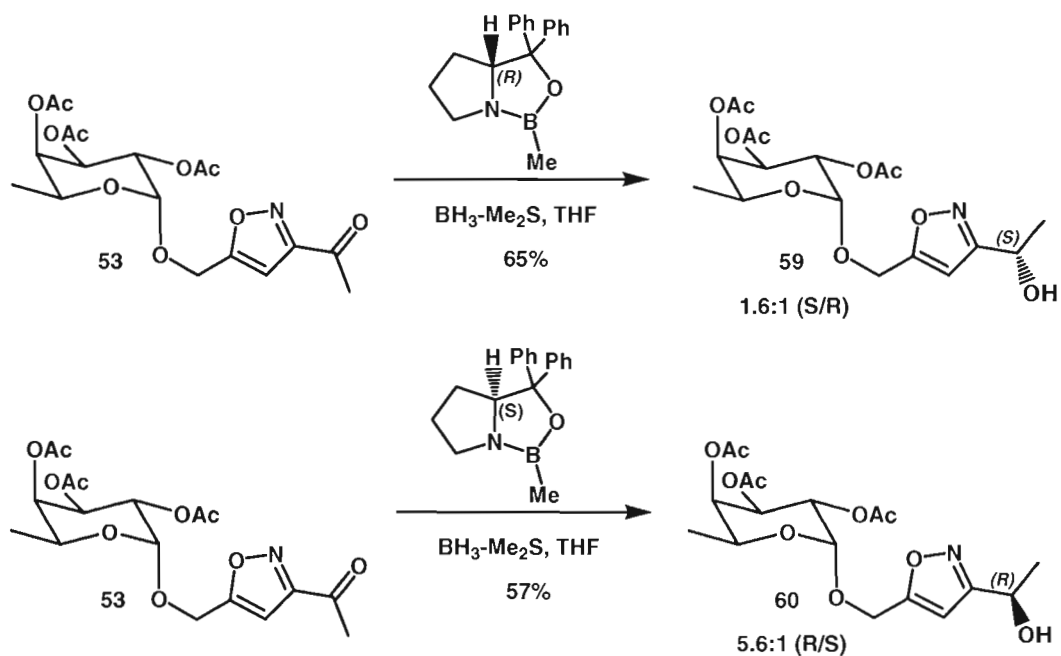


Schéma 3.25 Réduction diastéréosélective du composé 53

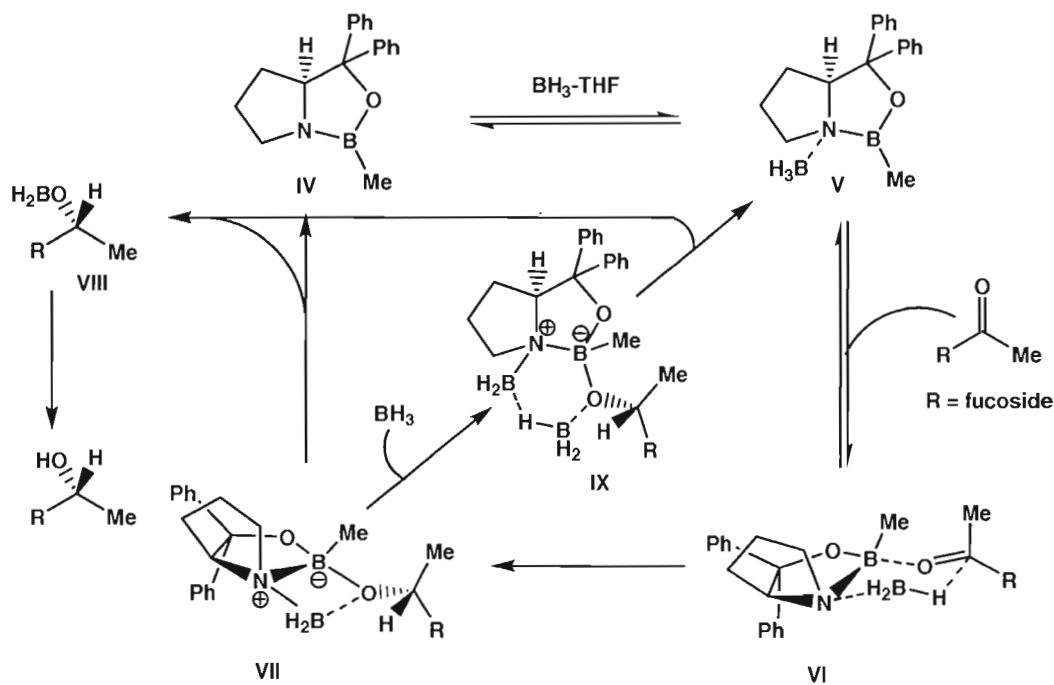


Schéma 3.26 Mécanisme de la réduction diastéréosélective au CBS

Ce mécanisme débute par la coordination rapide et réversible du BH_3 (acide de Lewis) à l'atome d'azote (base de Lewis) au niveau de la face α de l'oxazaborolidine **IV** donna ainsi lieu à la formation du complexe *cis* oxazaborolidine- BH_3 **V**. Cette coordination permet l'activation du BH_3 en donneur d'hydrure et d'accroître simultanément l'acidité de Lewis de l'atome de bore endocyclique. Le doublet d'électron le plus accessible de la cétone du substrat peut ainsi se coordonner au complexe **V** fortement acide de Lewis. Cette complexation se fait de manière *cis* au groupement BH_3 vicinal pour former l'état de transition à six membres **VI**. En se liant de cette façon à la cétone, le complexe oxazaborolidine- BH_3 permet la minimisation d'interactions stériques défavorables entre le groupement le plus volumineux de la cétone et le méthyle présent sur l'atome de bore endocyclique. De plus, ce positionnement *cis* permet l'alignement de l'atome électroniquement déficient du carbonyle et du BH_3 coordonné pour un transfert d'hydrure sélectif et stéréoélectroniquement favorable menant à la formation du produit de réduction **VII**. La dissociation de ce produit de réduction permettant la régénération du catalyseur chiral oxazaborolidine peut procéder de deux manières : 1) par réaction de l'alkoxyde de la cétone réduite lié à l'atome de bore de l'hétérocycle avec l'atome de bore **VII** adjacent pour régénérer **IV** et ainsi former par cycloélimination le borinate **VIII**;¹³⁶ ou 2) par l'addition d'une autre molécule de BH_3 à **VII** pour produire l'espèce à six membres pontée **IX**, qui se décompose pour redonner le complexe catalyseur- BH_3 **V** et le borinate **VIII**.^{137,138}

3.3.7 Préparation de l'analogue désoxy par cycloaddition 1,3-dipolaire

La procédure de Mukaiyama-Hoshino¹⁰⁷ permet de générer des oxydes de nitrile par la déshydratation de nitroalcane primaires. L'équipe de Geffault¹³⁹ a employé cette méthode pour la préparation d'intermédiaires employés pour la synthèse de désoxy saccharides et d'aminosaccharides. Denmark *et al.*¹⁴⁰ a plus récemment effectué la synthèse d'isoxazoles 3,4,5-trisubstitués via des réactions séquentielles de cycloaddition

[3+2] de Mukaiyama et de couplages croisés au silicium. Le mécanisme de la formation *in situ* de l'oxyde de nitrile est illustré au schéma 3.27.

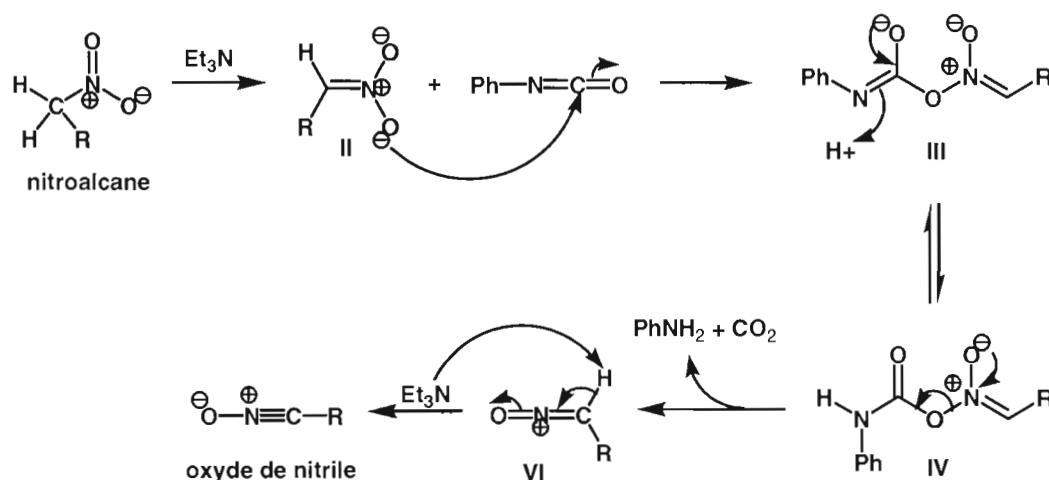


Schéma 3.27 Mécanisme de la formation *in situ* de l'oxyde de nitrile à partir de l'isocyanate de phényle

La procédure de Mukaiyama et Hoshino permet la formation *in situ* d'un oxyde de nitrile, et ce, par la déshydratation de nitroalcanes primaires activés par l'isocyanate de phényle. La réaction débute par la déprotonation du nitroalcane par la triéthylamine pour former l'anion nitronate **II** nucléophile. La charge négative de l'un des oxygènes du composé **II** attaque le carbone positif de l'isocyanate de phényle pour former l'adduit **III** chargé négativement. L'adduit **III** se décompose par β élimination du N-phénylcarbamate. Il se forme également un oxyde de nitrile qui s'additionne sur le dipolarophile. L'acide carbamique protonné se dégrade rapidement en amine et en dioxyde de carbone. Le dérivé d'amine réagit cependant avec l'isocyanate de phényle pour former un dérivé d'urée disubstitué. Shimizu *et al.*¹⁴¹ ont élaboré une nouvelle procédure à partir de celle de Mukaiyama dont le principal avantage est la formation de produits secondaires solubles dans l'eau pouvant être ainsi éliminés par des lavages ou extractions. Les rendements associés à cette méthodologie sont toutefois plus faibles.

Dans notre cas, la cycloaddition a été effectuée entre l'oxyde de nitrile formé *in situ* et le propynyle **12**, ce qui a conduit aux composés isoxazoles **61** et **62** substitués en position 3 par un groupement alkyle avec de bons rendements (schéma 3.28). Un seul régioisomère a été observé. Puisque dans le cas de la cycloaddition de Mukaiyama ce sont également les effets stériques qui dictent la régiochimie de l'addition, il est possible de présumer l'obtention du régioisomère 3,5 de l'hétérocycle isoxazole. Le régioisomère 3,5 est celui ayant été publié dans l'article de Mukaiyama. L'analogue désoxy du composé **57** a été ainsi obtenu en employant le 1-nitropropane comme nitroalcane.

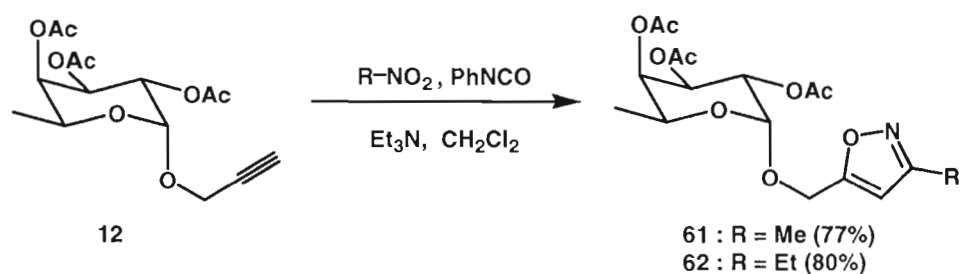
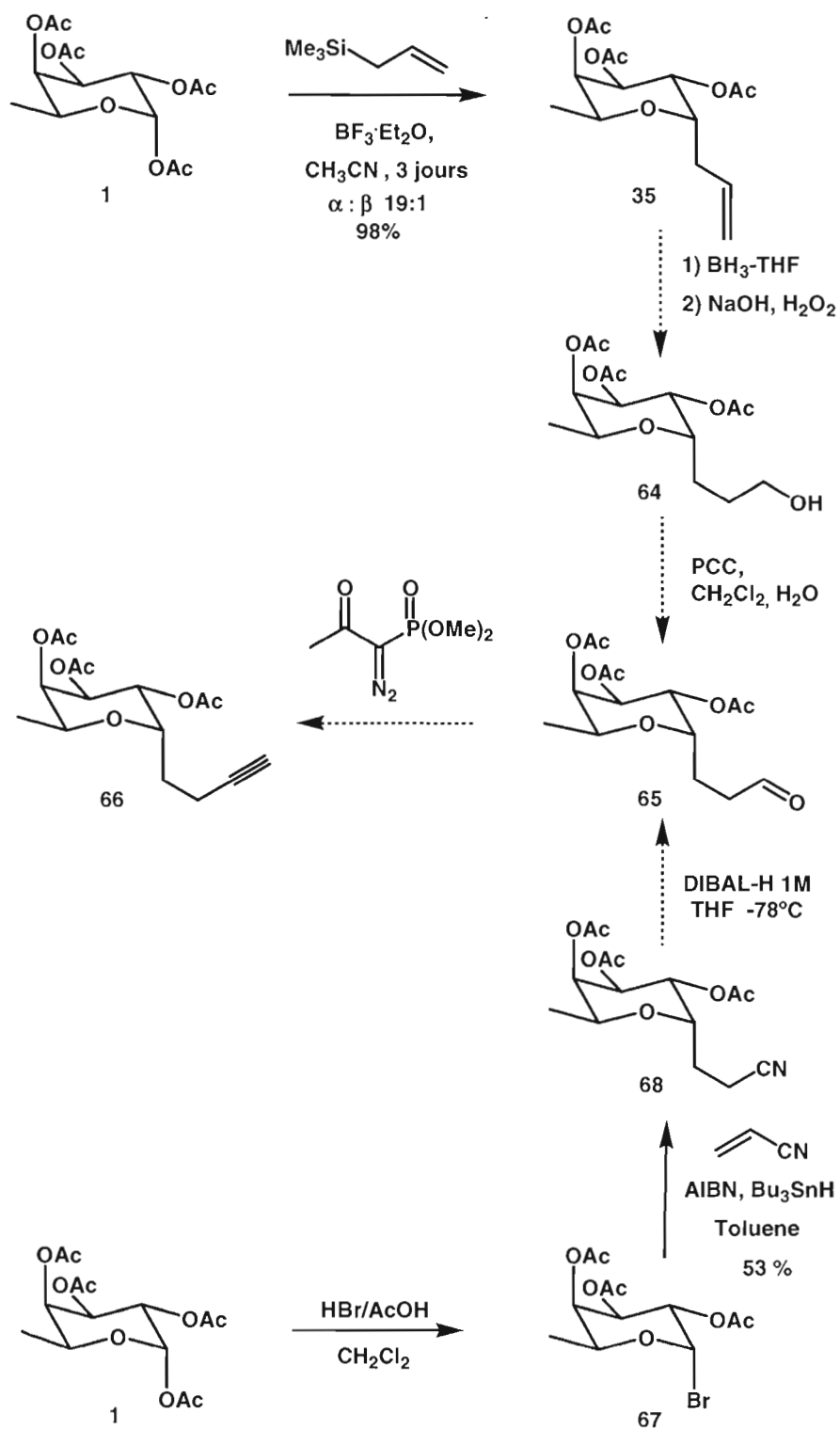


Schéma 3.28 Préparation des analogues désoxy **61** et **62** par cycloaddition 1,3-dipolaire

3.3.8 Tentative de préparation de l'analogue C-fucoside du composé **57** par cycloaddition 1,3-dipolaire

La synthèse d'une version C-fucoside du composé **57** a également été envisagée, considérant la stabilité de C-glycosides en milieu physiologique et en conditions de synthèse organique. Afin d'accéder à cet analogue, la préparation du propyne **66** pouvant jouer le rôle de dipolarophile, a été envisagée. Deux voies de synthèse ont été envisagées pour la préparation de ce dipolarophile C-fucoside passant par un intermédiaire commun, soit l'aldéhyde **65** (schéma 3.29). La première voie de synthèse explorée a été celle exploitant la réaction d'hydroboration oxydative.

Schéma 3.29 Deux voies de synthèse pour la préparation du dipolarophile **66**

L'étape d'hydroboration oxydative de la fonction alcène du composé **35** avec le BH_3 ¹⁴² s'est avérée problématique en raison de l'obtention de l'alcool désiré **35** uniquement sous forme de traces. Le faible rendement a été premièrement attribué à la déprotection des groupements acétates par le BH_3 . Des taches très polaires révélant au permanganate de potassium (KMnO_4) observées par chromatographie sur couche mince (CCM) ont suggéré en premier lieu, la présence de l'alcène du produit de départ ayant subi une déprotection partielle des acétates. Une procédure alternative plus régiosélective et chimiosélective faisant intervenir un réactif de bore plus encombré, soit le 9-borabicyclo[3,3,1]nonane (9-BBN) a été tentée, mais sans grand succès (schéma 3.30). Une autre méthodologie¹⁴³ permettant en 3 étapes successives l'accès au composé aldéhyde a été envisagée, mais une fois de plus les résultats escomptés n'ont pas été obtenus.

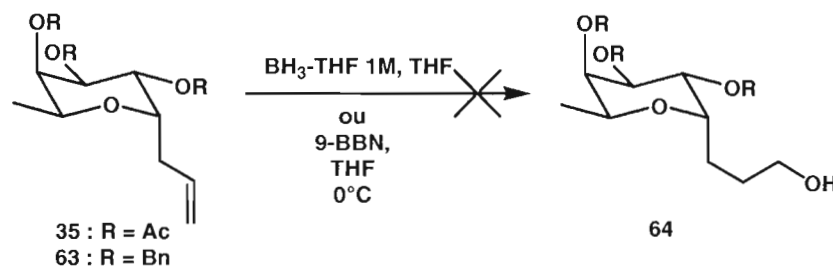


Schéma 3.30 Réaction d'hydroboration oxydative

Les groupements acétates ont par la suite été remplacés par des groupes protecteurs plus résistants, soit des groupements benzyles, dans les conditions classiques de benzylation (composé **63**). Les divers essais d'hydroboration oxydative avec les boranes BH_3 et 9-BBN en présence de groupements protecteurs benzyles n'ont guère été plus fructueux, le meilleur rendement ayant été de 10% (schéma 3.30). À la suite de ces nombreux essais, la première voie de synthèse pour la préparation du dipolarophile **66** a été abandonnée.

La seconde voie de synthèse explorée a été celle exploitant la chimie radicalaire. Diverses procédures utilisant comme substrats des sucres halogénés conduisent à la formation de C-glycosides.^{144,145,146} Parmi celles-ci, la méthode de Keck^{147,148} et ses variantes plus récentes^{144,145,146,149} consistent à faire réagir un sucre halogéné avec un alkyl- ou un arylstannane en présence d'un initiateur de radicaux tel l'azobisisobutyronitrile (AIBN). La formation d'un lien carbone-carbone pour la préparation du dipolarophile C-fucoside a été possible grâce une réaction radicalaire faisant intervenir le bromure **67** et l'acrylonitrile (schéma 3.31). Le composé **67** a été synthétisé en faisant réagir le fucose tétraacétylé **1** avec l'acide bromhydrique dans l'acide acétique. La procédure publiée par Thiem *et al.*¹⁵⁰ a été appliquée pour faire réagir le composé **67** avec l'acrylonitrile dans une réaction radicalaire initiée par l'AIBN en présence d'hydruure de tributylétain, ce qui a permis l'obtention de l'anomère α **68** possédant une fonction nitrile.

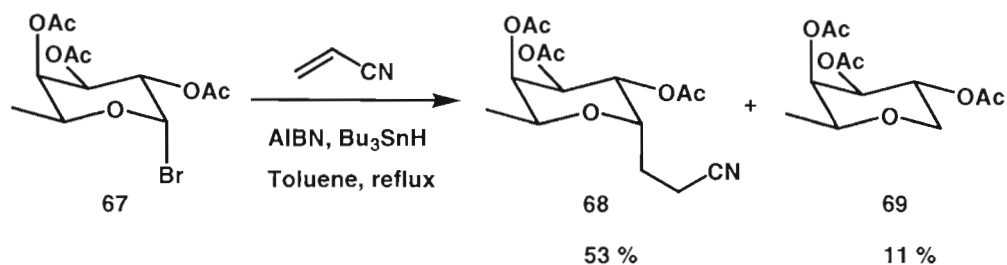


Schéma 3.31 Réaction radicalaire et formation du produit secondaire 69

Le rendement obtenu de 53 % est attribuable non seulement au fait que le bromure **66** très instable, s'hydrolyse rapidement à température pièce, mais également attribuable au produit secondaire **69** formé lors de la réaction radicalaire (schéma 3.31). Ce produit secondaire a été conservé puis déprotégé en condition classique de Zemplén pour être soumis aux tests ELLA, ce qui a permis de quantifier l'importance de la position anomérique du L-fucose par rapport à l'affinité de la PA-III. Ce produit a pu être préparé en quantité plus élevée en effectuant la même réaction en absence

d'acrylonitrile. L'usage de stannanes présente cependant quelques inconvénients parmi lesquels la faible stabilité des réactifs et la génération de résidus à base d'étain toxiques qui rendent difficile la purification des produits.

L'étape de transformation du nitrile en aldéhyde par l'hydruure de diisobutylaluminium (DIBAL-H) a été problématique puisque les fonctions esters des acétates peuvent également réagir avec l'agent réducteur. Les groupements protecteurs acétates ont été remplacés par des groupes benzyles beaucoup plus stables. Malheureusement, les premières tentatives avec le DIBAL-H échouèrent et la synthèse de l'analogue C-fucoside du composé **57** fut suspendue.

3.3.9 Test d'inhibition compétitive ELLA : résultats

Les glycomimétiques α -L-fucopyranosides de *O*-isoxazole ont été déprotégés en conditions classiques de Zemplén puis ainsi soumis à une évaluation biologique (figure 3.7). Les tests d'inhibition compétitive ELLA menés au CERMAV ont également révélé une grande affinité relative de la PA-III pour les dérivés isoxazoles. Deux types de tests ELLA ont été menés sur les analogues fucosides, ces tests sont expliqués à la section 1.7 du premier chapitre. D'un type de test à l'autre, les valeurs d'affinité relative sont généralement conservées. Ces valeurs d'affinité ainsi que certaines valeurs de IC₅₀, ont été compilées dans les tableaux 3.7 (test de type 1) et 3.8 (test de type 2).

Des résultats préliminaires de tests ELLA (type 1) avaient démontré un bon potentiel d'inhibition chez le composé **57** avec une valeur d'affinité relative de 8.8. Ces résultats avaient inspiré une série de modifications sur la structure du composé **57** desquelles ont été issus les analogues **71**, **72** et **73**. Ces modifications se sont avérées être plus ou moins avantageuses puisqu'un seul de ces analogues a eu une valeur d'affinité relative supérieure à celle du dérivé **57**.

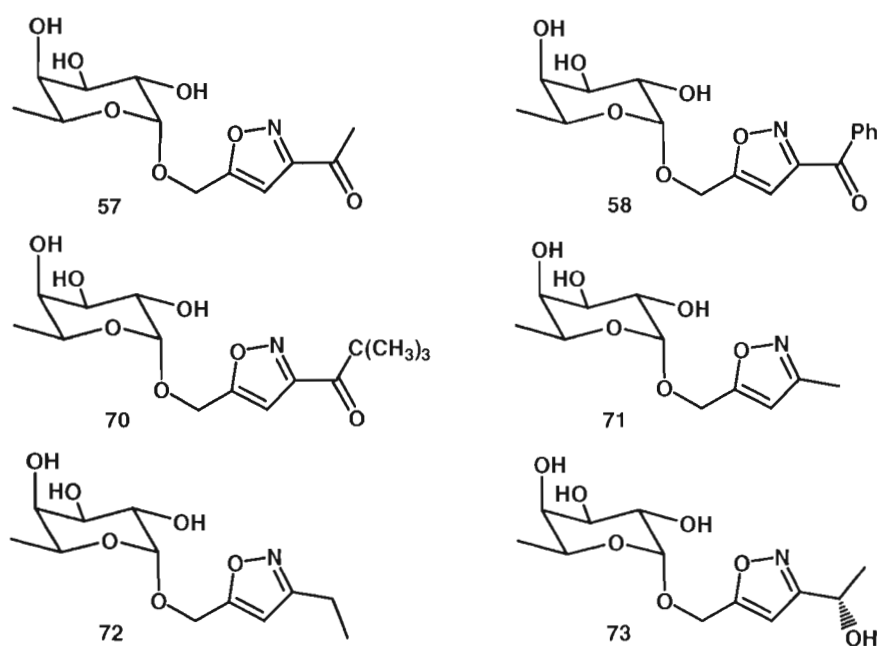


Figure 3.7 Analogues isoxazoles testés en inhibition compétitive ELLA

Tableau 3.7

Résultats de l'inhibition de l'adhésion de la PA-III au α -L-fucose (test type 1)

Composé	Affinité relative ¹	Écart type
α -L-fucose	1.0	0.16
57	8.8	1.44
58	5.5	1.55

¹ Affinité relative mesurée par rapport au α -L-fucose

Tableau 3.8

Résultats de l'inhibition de l'adhésion de la PA-III au α -L-fucose (test type 2)

Composé	IC ₅₀ (μ M)	Écart type	Affinité relative ¹	Écart type
α -L-fucose	5.00	0.50	1.00	0.10
57	0.70	0.05	7.14	0.51
73	0.74	0.10	6.76	0.91
71	0.51	0.01	9.80	0.19
72	0.70	0.10	7.14	1.02

¹ Affinité relative mesurée par rapport au α -L-fucose

En effet, les tests ELLA de type 2 ont révélé des valeurs d'affinité relative pour le composé **71**, **72** et **73** semblables à celle du dérivé **57**, le composé à optimiser (ELLA de type 2). Les résultats des tests pour le composé **70** ne sont malheureusement pas encore disponibles. Le composé **73** ayant été testé sous une forme racémique (1.5:1 S/R), il serait intéressant de parvenir à synthétiser un diastéréoisomère pur afin de vérifier si les deux diastéréoisomères sont reconnus de la même façon par la PA-III, ou si l'un des deux produits tend plutôt à diminuer l'affinité relative. Le mélange diastéréomérique 5.6 :1 (R/S) sera prochainement soumis aux tests ELLA et permettra ainsi de vérifier si l'affinité de la PA-III pour un mélange dont le ratio est différent demeure sensiblement la même. Ces résultats révèlent que le pont hydrogène établi entre l'oxygène du carbonyle substituant l'isoxazole du composé **57** et la seconde molécule d'eau conservée dans le site de liaison de la PA-III, qui avait été observé par image cristallographique (figure 3.5), n'est pas essentiel à une bonne reconnaissance. Le fucoside **71** a été le mieux reconnu par la PA-III avec une valeur d'affinité de 9.8, un résultat surprenant étant donné la nature du substituant en position 3 de l'isoxazole. La nature plus hydrophobe du substituant alkyle du **71** par rapport à la cétone du dérivé **57** suggère une conformation distincte adoptée par les deux composés dans le site de liaison de la PA-

III. Le composé **57** s'orienterait de façon à former un pont hydrogène, tandis que le composé **71** s'orienterait de manière à interagir avec un résidu ou une zone hydrophobe. La différence d'affinité de la PA-III pour les composés **71** et **72** étant difficile à expliquer, la modélisation moléculaire ou l'obtention d'une image rayon X devient nécessaire à l'interprétation de ces résultats. Le composé **72** ayant eu une valeur d'affinité de 6.56, soit légèrement inférieure à celle du composé **57**, démontre que l'hybridation sp^2 du lien du carbonyle en position 3 de l'isoxazole du composé **57** n'est pas essentielle à la formation d'un pont hydrogène au sein du site de liaison de la PA-III.

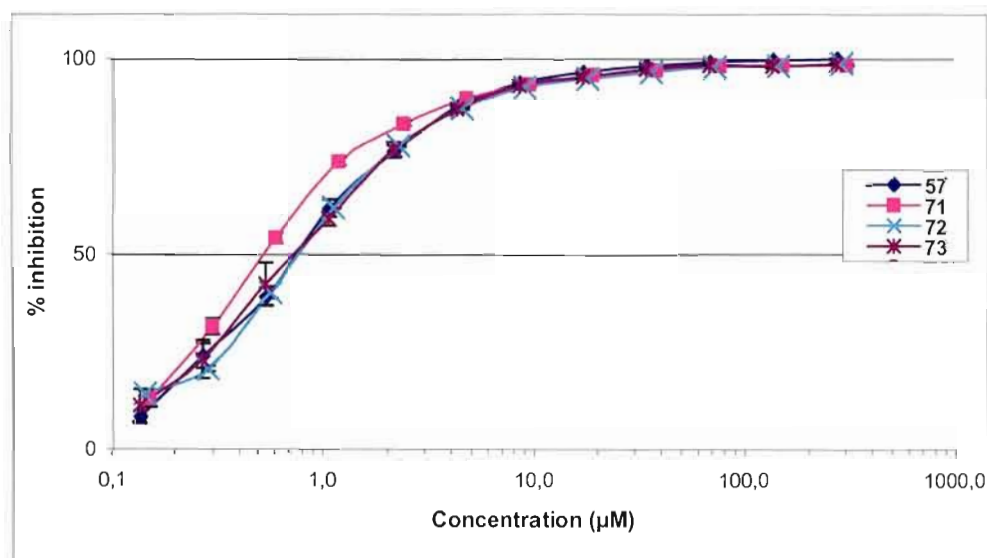


Figure 3.8 Courbe du pourcentage d'inhibition de l'adhésion de la PA-III en fonction de la concentration en (μM) (test ELLA type 2)

Les dérivés issus de la synthèse des isoxazoles, soient les composés **74** et **75** ont également été déprotégés puis testés en inhibition compétitive (ELLA de type 2) (figure 3.9).

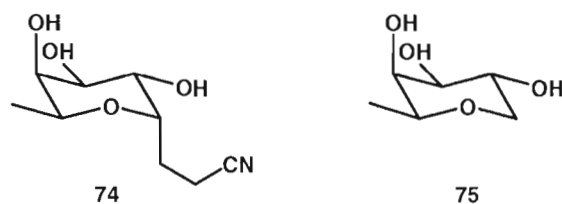


Figure 3.9 Analogues testés en inhibition compétitive ELLA

L'affinité de la PA-III pour le composé **75**, qui ne possède aucun pharmacophore en position anomérique, démontre bien l'importance des interactions au niveau des trois groupements hydroxyles (positions 2,3 et 4). L'affinité plus faible de la PA-III pour le composé **74** demeure surprenante. Les résultats des tests ELLA ont été compilés dans le tableau 3.9.

Tableau 3.9

Résultats de l'inhibition de l'adhésion de la PA-III au α -L-fucose (test ELLA type 2)

Composé	IC ₅₀ (μ M)	Écart type	Affinité relative ¹	Écart type
α -L-fucose	5.00	0.50	1.00	0.10
74	3.10	0.50	1.61	0.26
75	2.30	0.10	2.17	0.09

¹ Potentiel relatif est mesuré par rapport au α -L-fucose

3.3.10 Conclusions

La synthèse de fucosides possédant un aglycone de type isoxazole a pu être réalisée à partir du composé propynyle **12**, par une réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire en présence de CAN(IV) et d'un solvant de type cétone méthylique. Nous avons modifié la

méthodologie menant à la préparation de tels dérivés afin de la rendre plus compatible aux fonctionnalités des saccharides. Le composé **57** possédant un pharmacophore de type isoxazole a été co-cristallisé dans le site de liaison de la PA-III. L'image par diffraction rayons X a démontré la présence de trois nouveaux ponts hydrogène dont deux s'établissant entre le pharmacophore isoxazole et les acides aminés du site de liaison. Une exploration de l'aglycone a permis de constater qu'il était également possible de miser sur un substituant plus hydrophobe en position 3 de l'isoxazole et ce, malgré la perte d'un pont hydrogène.

3.4 Triazoles et isoxazoles : conclusions générales

La préparation de fucosides possédant des pharmacophores hétérocycles a pu être effectuée en peu d'étapes et avec de bons rendements. Une nouvelle méthodologie pour la synthèse de glycosides d'isoxazole a même été développée et publiée dans le journal *Synlett*. Les fucosides possédant un pharmacophore de type triazole et isoxazole se sont avérés être d'excellents inhibiteurs de l'adhésion de la PA-III. Les valeurs d'affinité relative de la PA-III pour les fucosides issus de ce chapitre sont compilées dans le tableau 3.10. Au niveau des valeurs d'affinité relative et de IC_{50} , les meilleurs inhibiteurs de l'adhésion de la PA-III au L-fucose ont été les hétérocycles **45**, **47** et **71** (figure 3.10 et 3.11). Les pharmacophores hétérocycliques de ces trois dérivés sont tous substitués par un groupement de nature hydrophobe (benzyle, propyle et méthyle). Des tests de titration calorimétrique isotherme (ITC) ont été réalisés pour trois composés, soient le **45**, le **49** et le **57** (tableau 3.10). Ces tests sont décrits au chapitre I à la section 1.7.2.

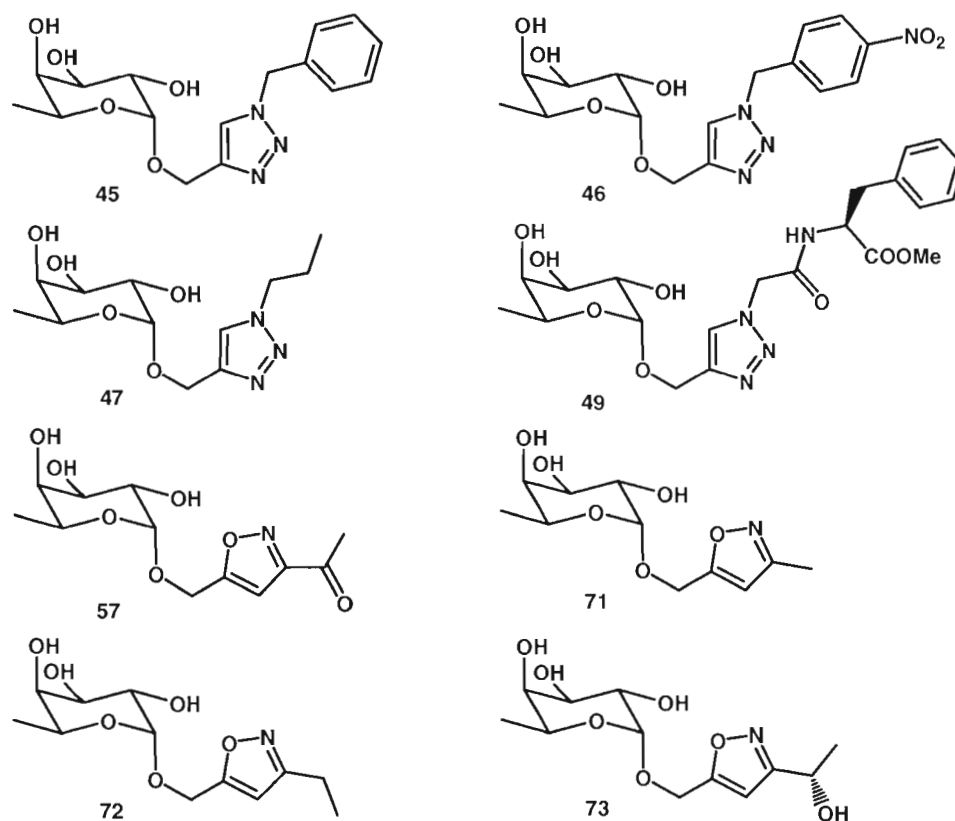


Figure 3.10 Meilleurs inhibiteurs de l'adhésion de la PA-III au L-fucose

Tableau 3.10
Résultats de la Titration Calorimétrique Isotherme (ITC)

Composé	K_a (10^6 M^{-1})	n	$-\Delta G$ (KJ/mol)	$-\Delta H$ (KJ/mol)	$-\Delta S$ (KJ/mol)
45	3.05 (± 0.27)	0.95 (± 0.04)	37.00 (± 0.06)	44.09 (± 0.67)	7.08 (± 0.72)
49	3.27 (± 0.07)	0.59 (± 0.02)	37.19 (± 0.06)	67.11 (± 0.30)	29.93 (± 0.35)
57	1.15 (± 0.33)	1.15 (± 0.33)	35.71 (± 0.70)	41.50 (± 2.40)	5.80 (± 1.70)

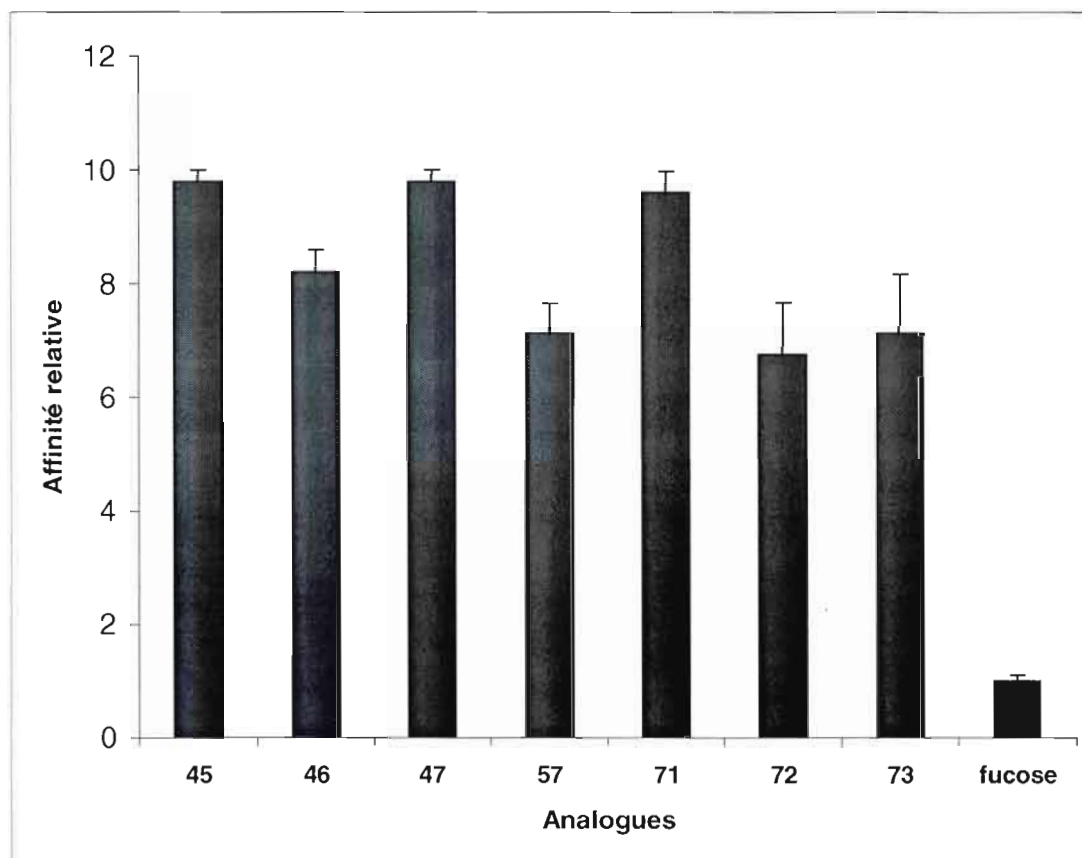


Figure 3.11 Affinités relatives des composés fucosides possédant un pharmacophore de type hétérocyclique

Les valeurs de la constante d'association démontrent que le complexe formé du composé **49** et de la PA-III est le plus stable en solution aqueuse. Ces valeurs de K_a sont toutefois inférieures à la valeur de K_a du complexe Lewis a/PA-III, le Lewis a étant un ligand naturel de la PA-III (voir chapitre I, section 1.5.2), qui est de $4.7 \cdot 10^6 \text{ M}^{-1}$.

D'autres modifications devront être apportées aux pharmacophores des meilleurs inhibiteurs dans le but de maximiser les interactions de ces composés avec la PA-III. Il faut que la chimie sous-jacente à ces modifications soit simple si l'on veut que ces analogues soient facilement synthétisés. Le fait de varier la nature des substituants peut ouvrir la voie à des études quantitatives de relations entre structures et activités (QSAR).

3.5 Références

66. Bourne, Y.; Kolb, H. C.; Radic, Z.; Sharpless, K. B.; Taylor, P.; Marchot, P. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2004**, *101*, 1449.
67. Lewis, W. G.; Green, L. G.; Grynszpan, F.; Radic, Z.; Carlier, P. R.; Taylor, P.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 1053.
68. Alvarez, R.; Velazquez, S.; San, S. Aquaro, F.; De, C.; Perno, C. F.; Karlesson, A.; Balzarini, J.; Camarasa, M.J. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 4185.
69. Genin, M. J.; Allwine, D. A.; Anderson, D. J.; Barbachyn, M. R.; Emmert, D. E.; Garmon, S. A.; Graber, D. R.; Grega, J. B. Hester, D. K. Hutchinson, J. Morris, R.J. Reischer, C. W. Ford, G. E. Zurenco, J. C. Hamel, R. D. Schaadt, K. C.; Stapertand, D.; Yagi, B. H. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 953.
70. Brockunier, L. L.; Parmee, E. R.; Ok, H.O.; Candelore, M. R.; Cascieri, M. A.; Colwell, L. F.; Deng, L.; Feeney, W. P.; Forest, M. J.; Hom, G. J.; MacIntyre, D. E.; Tota, L.; Wyvratt, M. J.; Fisher, M. H.; Weber, A. E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 2111.
71. Katritzky, A. R.; Zhang, Y. M.; Singh, S.K. *Heterocycles* **2003**, *60*, 1225.
72. Huisgen, R. *Pure Appl. Chem.* **1989**, *61*, 613.
73. Padwa, A. In *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M., Ed.; Pergamon: Oxford, **1991**; Vol. 4, pp 1069-1109.
74. Fan, W.-Q.; Katritzky, A. R. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*; Katritzky, A. R., Rees, C. W., Scriven, E. F. V., Eds.; Pergamon: Oxford, **1996**; Vol. 4, pp 101-126.
75. Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596.
76. Krasinski, A.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1237.

-
77. Manetsch, R.; Krasinski, A.; Radic, Z.; Raushel, J.; Taylor, P.; Sharpless, K. B.; Kolb, H. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12809.
78. Himo, F.; Lovell, T.; Hilgraf, R.; Rostovtsev, V. V.; Noodleman, L.; Sharpless, K. B.; Folkin, V. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 210.
79. Tornøe, C. W.; Christensen, C.; Meldal, M. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3057.
80. Périon, R.; Ferrières, V.; Garcia-Moreno, M. I.; Ortiz Mellet, C.; Duval, R.; Garcia Fernandez, J. M.; Plusquellec, D. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 9118.
81. Bryan, M. C.; Lee, L. V.; Wong, C.-H. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *14*, 3185.
82. Lin, H.; Walsh, C. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13998.
83. Casas-Solvas, J. M.; Vargas-Berenguel, A.; Capitan-Vallvey, L. F.; Santoyo-Gonzalez, F. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3687.
84. Takeuchi, Y.; Marshall, G.R. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5363.
85. Schreiber, S. L.; Lui, J.; Albers, M. W.; Rosen, M. K.; Standaert, R. F.; Wandless, T. J.; Somers, P. K. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 2545.
86. Ohira, S. *Synth. Commun.* **1989**, *19*, 561.
87. Müller, S.; Liepold, B.; Roth, G. J. Bestmann, H. J. *Synlett.* **1996**, *6*, 521.
88. Brown, D. G.; Velthuisen, E. J.; Commerford, J. R.; Brisbois, R. G.; Hoye, T. R.. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2540.
89. Luengo, J. I; Gleason, J. G. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6911.
90. Uchiyama, T.; Woltering, T. J.; Wong, W.; Lin, C.-C.; Kajimoto, T.; Takebayashi, M.; Weitz-Schmidt, G.; Asakura, T.; Noda, M.; Wong C. H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1998**, *8*, 3359
91. Silva, M. T.; Tributino, J. L.; Miranda, A. L.; Barreiro, E. J.; Fraga, C. A. *Eur. J. Med. Chem.* **2002**, *37*, 163.
92. Batra, S.; Roy, A. K.; Patra, A.; Bhaduri, A.P.; Surin, W.R.; Ragharan, S. A. V.; Sharma, P.; Kapoor, K.; Dikshit, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 2269.

-
93. Patra, A.; Batra, S.; Bhaduri, A. P.; Khanna, A.; Chander, R.; Dikshit, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 2059.
94. Conti, P.; Dallanocce, C.; De Amici, M.; De Micheli, C.; Klotz, K.-N. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *6*, 401.
95. Shin, K. D.; Lee, M.-Y.; Shin, D.-S.; Lee, S.; Son, K.-H.; Paik, Y.-K.; Kwon, B.-M.; Han, D. C. *J. Biol. Chem.* **2005**, *280*, 41439.
96. Zifcick, C. A.; Hlasta, D. J. *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 8991.
97. Fader, L. D.; Carreira, E. M. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2485.
98. Bode, J. W.; Fraefel, N.; Muri, D.; Carreira, E. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2082.
99. Gothelf, K. V.; Jorgensen, A. K. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 863.
100. Carruthers, W. *Cycloaddition Reaction in Organic Synthesis*; Pergamon Press: Oxford, U.K. **1990**; p. 269.
101. Caramella, P.; Grunanger, P. In *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*; Padwa, A., Ed.; Wiley: New York, **1984**, Vol. 1, p. 291.
102. Padwa, A. *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*, Wiley: New York, **1984**.
103. Torsell, K. B. G. *Nitrile Oxides, Nitrones and Nitronates in organic synthesis*; VCH: Weinheim, **1988**.
104. Larsen, K. E.; Torsell, K. B. G. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 2985.
105. Liu, K.-C.; Shelton, B. R.; Howe, R. K. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 3916.
106. Maugein, N.; Wagner, A.; Mioskowski, C. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1547.
107. Mukaiyama, T.; Hoshino, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 5339.
108. Basel, Y.; Hassner, A. *Synthesis*, **1997**, *97*, 309.
109. Carreira, E. M.; Bode, J. W.; Muri, D. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 539.
110. DeShong, P.; Kell, D. A.; Sidler, D. R. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2309.
111. DeShong, P.; Kell, D. A. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 3979.

-
112. Mendez, F.; Tamariz, J.; Geerlings, P. *J. Phys. Chem.* **1998**, *102*, 6292.
113. Houk, K.N.; Sims, J.; Watts, C.R.; Luskus, L.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 7301.
114. Liu, L.; McKee, M.; Postema, M. H. D. *Curr. Org. Chem.* **2005**, *5*, 1133.
115. Gallos, J.K.; Koumbis, A. E. *Curr. Org. Chem.* **2003**, *7*, 397.
116. Kirsching, A.; Jesberger, M.; Schoning, K. U. *Synthesis*, **2001**, 507.
117. Berecibar, A. Grandjean, C.; Siriwardena, A. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 779.
118. Itoh, K.-i.; Takahashi, S.; Ueki, T.; Sugiyama, T.; Takahashi, T. T.; Horiuchi, C. A. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7035.
119. Ganguly, N.; Sukai, A. K.; De, S. *Synth. Commun.* **2001**, *31*, 301.
120. Horiuchi, C. A.; Ochiai, K.; Fukunishi, H. *Chem. Lett.* **1994**, 185.
121. Wade, P. A.; Amin, N. V.; Yen, H.-K.; Price, D. T.; Huhn, G. F. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 4595.
122. Moore, J.E.; Davies, M.W.; Goodenough, K.M.; Wybrow, R.A.J.; York, M.; Johnson, C.N.; Harrity, P.A. *Tetrahedron.* **2005**, *61*, 6707.
123. Béha, S.; Giguère, D.; Patnam, R.; Roy, R. *Synlett.* **2006**, *11*, 1739.
124. Itoh, K.-i.; Horiushi, C.A. *Tetrahedron.* **2004**, *60*, 1671.
125. Siguyama, T. *Appl. Organomet. Chem.* **1995**, *9*, 399.
126. Nelson, S. D.; Kasparian, D. J.; Trager, W. F. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2686.
127. Giguère, D. ; Patnam, R. ; Bellefleur, M.-A. ; St-Pierre, C.; Sato, S.; Roy, R. *Chem. Comm*, **2006**, 2379.
128. Lipinski, C.A. *Adv. Drug. Del. Rev.* **1997**, *23*, 3.
129. Corey, E.J.; Helal, C.J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1986.
130. Noyori, R.; Tomino, I.; Tanimoto, Y.; Nishisawa, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 6709 et 6717.
131. Brown, H.C.; Singaram, B. *Ac. Chem. Res.* **1988**, *21*, 288.
132. Brown, H.C.; Murali, D.; Singaram, B. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *581*, 116.
133. Noyori, R.; Takaya, H. *Acc. Chem. Res.* **1990**, *23*, 345.

-
134. Krishnamurthy, S.; Vogel, F.; Brown, H. C. *J. Org. Chem.* **1997**, *42*, 2534.
135. Trost, B. M.; Gunzner, J. L.; Dirat, O.; Rhee, Y. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10396.
136. Corey, E. J. *Pure Appl. Chem.* **1990**, *62*, 1209.
137. Corey, E. J.; Bakshi, R. K.; Shibata, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5551.
138. Douglas, A.W.; Tschaen, D. M.; Reamer, R. A.; Shi, Y. *J. Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 1303.
139. Gefflaut, T.; Martin, C.; Delor, S.; Besse, P.; Veschambre, H.; Bolte, J. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 2296.
140. Denmark, S. E.; Kallemeyn, J. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2839.
141. Shimizu, T. Hayashi, Y.; Hiroshi, H.; Teramura, K. *Bull. Chem. Soc. Japan.* **1986**, *59*, 2827.
142. Pulz, R.; Al-Harrasi, A.; Reissig, H.-U. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2353.
143. Qin, Y. -C; Liu, L.; Pu, L. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2381.
144. Praly, J. P.; Chen, G.-R.; Gola, J.; Hetzer G.; Raphoz, R. *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 8185.
145. Praly, J. P.; Chen, G.-R.; Gola, J.; Hetzer, G.; *Eur. J. Org. Chem.*, **2000**, 2831.
146. Hosomi, A.; Sakata, Y.; Sakurai, H. *Carbohydr. Res.*, **1987**, *171*, 223.
147. Keck, G. E.; Byers, J. H. *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 5442.
148. Keck, G. E.; Enholm, E. J.; Yates, J. B.; Wiley, M. R. *Tetrahedron*, **1985**, *41*, 4079.
149. Ponten F., Magnusson G., *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 7463.
150. Svensson, S. T. C.; Thiem, J. *Carbohydr. Res.* **1990**, *391*, 200.

CHAPITRE IV

SYNTHÈSE DE α -L-FUCOPYRANOSIDES MODIFIÉS EN POSITION C-6

4.1 Introduction

Des études cristallographiques menées par Imberty *et al.* avaient déjà révélé la présence d'interactions hydrophobes entre le groupement méthyle en position 6 du fucose et le groupe méthyle de la Thr45 (voir chapitre I, section 1.5.2).¹⁵¹ Afin de maximiser davantage les interactions liantes entre les dérivés fucosides et le site de liaison de la PA-III, des modifications ont été apportées en position C-6 du dérivé α -L-fucopyranoside de méthyle.

4.1.1 Synthèse du méthyle 6,7,8-tridesoxy-L-galacto-oct-7-enoside

Le méthyle en position C-6 du L-fucose n'est toutefois pas facilement modifiable à partir de la structure d'origine du sucre. La synthèse à partir du D-mannose d'un analogue du L-fucose possédant une fonction allyle en position 6, a donc été réalisée par une étudiante post-doctorale du laboratoire,¹⁵² Karine Marotte, afin d'instaurer à cette position déoxygénée une fonction plus facilement modifiable. Cette synthèse du composé **76** adaptée de la publication de Gesson *et al.*¹⁵³ a été réalisée en six étapes (schéma 4.1). La position anomérique libre du 6,7,8-tridesoxy-L-galacto-oct-7-enose issu de cette synthèse a ensuite été méthylée, ce qui a eu pour conséquence de générer un mélange anomérique (α : β 12:1). Les anomères n'ont pu être séparés par chromatographie éclair sur gel de silice qu'après avoir été protégés par des groupes acétates, pour permettre l'accès au composé **77** pur (schéma 4.2). Le composé **77** a par

ailleurs été recristallisé à la suite de la déprotection des fonctions acétates puis soumis au groupe du Pr. Imberty (CERMAV) à Grenoble pour une analyse rayons X (figure 4.1).

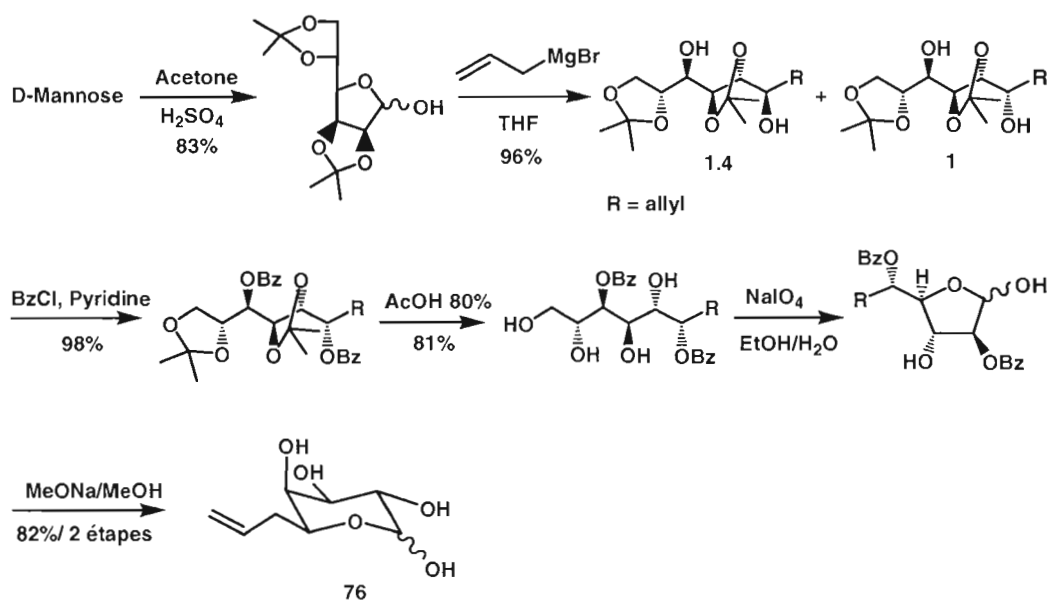


Schéma 4.1 Synthèse du composé 76 à partir du D-mannose par le Dr. Karine Marotte

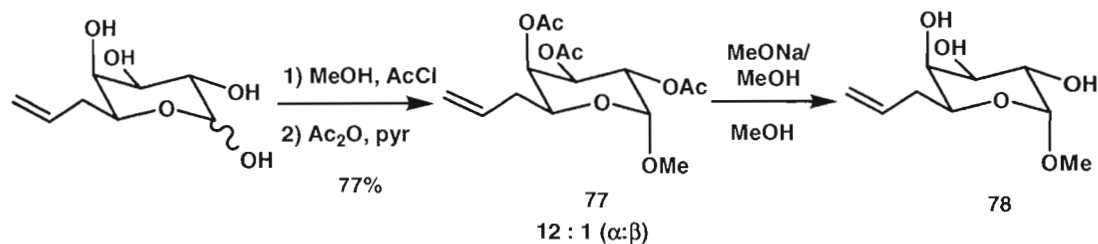


Schéma 4.2 Synthèse de l'anomère pur α du composé 78



Figure 4.1 Rayon X de la structure cristalline du composé **78**

4.1.2 Test d'inhibition compétitive ELLA : résultats

Une série de dérivés α -L-fucosides modifiés en position C-6 synthétisée par Dr. Karine Marotte (figure 4.2), avait déjà été soumise aux tests d'inhibition compétitive ELLA de type 2 (voir section 1.7.2 du chapitre I).

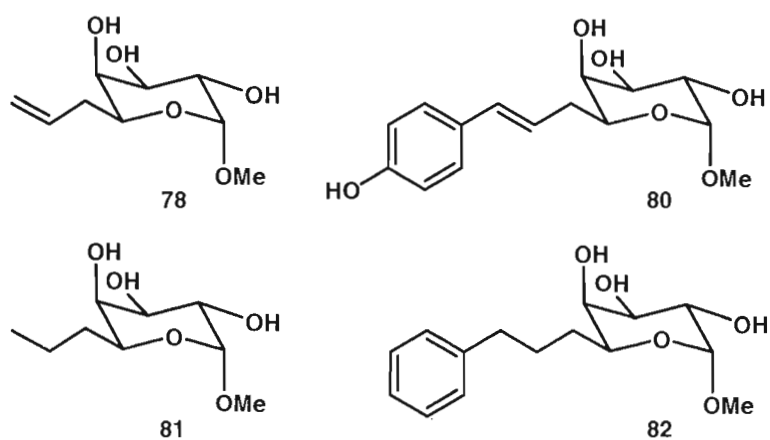


Figure 4.2 Analogues testés en inhibition compétitive ELLA

Les valeurs de potentiels relatifs d'inhibition et de d'IC₅₀ issues de ces tests ELLA sont compilés au tableau 4.1. Il est intéressant de constater que le α -L-fucose de méthyle possède un potentiel d'inhibition de 4.0, ce qui est supérieur aux composés modifiés en position C-6. Il est également à noter que les pharmacophores en position C-6 de ces dérivés étaient tous de type hydrophobe. Ces résultats ont suggéré que le méthyle en position 6 du L-fucose n'était pas nécessairement positionné dans une zone hydrophobe du site de liaison de la PA-III.

Tableau 4.1

Résultats de l'inhibition de l'adhésion de la PA-III au α -L-fucose (test ELLA type 2)

Composé	IC ₅₀ (μ M)	Écart type	Affinité relative ¹	Écart type
α -L-fucose	5.00	0.50	1.00	0.10
<i>OMe</i> - α -L-fucose	1.25	0.10	4.00	0.32
78	4.80	0.10	1.04	0.02
80	7.30	0.40	0.68	0.04
81	2.90	0.10	1.72	0.06
82	4.00	0.30	1.25	0.09

¹ Potentiel relatif est mesuré par rapport au α -L-fucose

Une nouvelle stratégie de synthèse impliquant la transformation du groupe méthyle en position C-6 en fonction plus polaire a donc été envisagée. Le groupement allyle du composé **77** a été fonctionnalisé à l'aide des réactions de métathèse croisée et de dihydroxylation asymétrique. Un homologue du L-galactose, un ligand naturel de la PA-III, a été également préparé par réaction d'ozonolyse suivie d'une réduction.

4.2 Synthèse d'oléfine en position C-6 du α -L-fucopyranoside de méthyle

Avant d'aller plus loin dans la synthèse d'analogue en position C-6, une introduction sur la réaction de métathèse croisée d'oléfines est nécessaire à la bonne compréhension et à l'appréciation de cette importante réaction ayant valu à ses inventeurs, les professeurs Chauvin, Schrock et Grubbs, le prix Nobel de chimie de 2005.

4.2.1 Réactions de métathèse d'oléfines

Parmi les processus de formation de lien carbone-carbone, la réaction de métathèse d'oléfines a eu un profond impact sur la synthèse organique au cours de la dernière décennie.^{154,155,156} En présence de certains composés contenant des métaux de transition, incluant divers carbènes métalliques, on peut échanger les deux carbènes d'une oléfine et obtenir ainsi de nombreux résultats possibles : la permutation directe de groupes entre deux oléfines acycliques (CM pour cross-metathesis), la fermeture de larges cycles (RCM pour ring-closing metathesis), la formation de diène à partir d'oléfines cycliques et acycliques (ROM pour ring-opening metathesis), la polymérisation d'oléfines cycliques (ROMP pour ring-opening metathesis polymerization), la polymérisation de diènes acycliques (ADMET pour acyclic diene metathesis polymerization) et la recombinaison d'un carbène et d'un carbyne d'un acétylène (yne-ene CM) (schéma 4.3). La découverte par les groupes de Schrock^{157,158} et Grubbs¹⁵⁹ de catalyseurs efficaces et polyvalents pouvant réaliser différents types de métathèse d'oléfines a suscité une attention particulière et valu aux deux chercheurs ainsi qu'au professeur Chauvin le prix Nobel de 2005. La grande popularité des catalyseurs de Grubbs est due à leur tolérance aux groupements fonctionnels, ce qui a suscité leur emploi généralisé en chimie organique. Ces catalyseurs sont commerciaux et maintenant largement employés dans le monde de la synthèse organique, des polymères et des matériaux moléculaires.

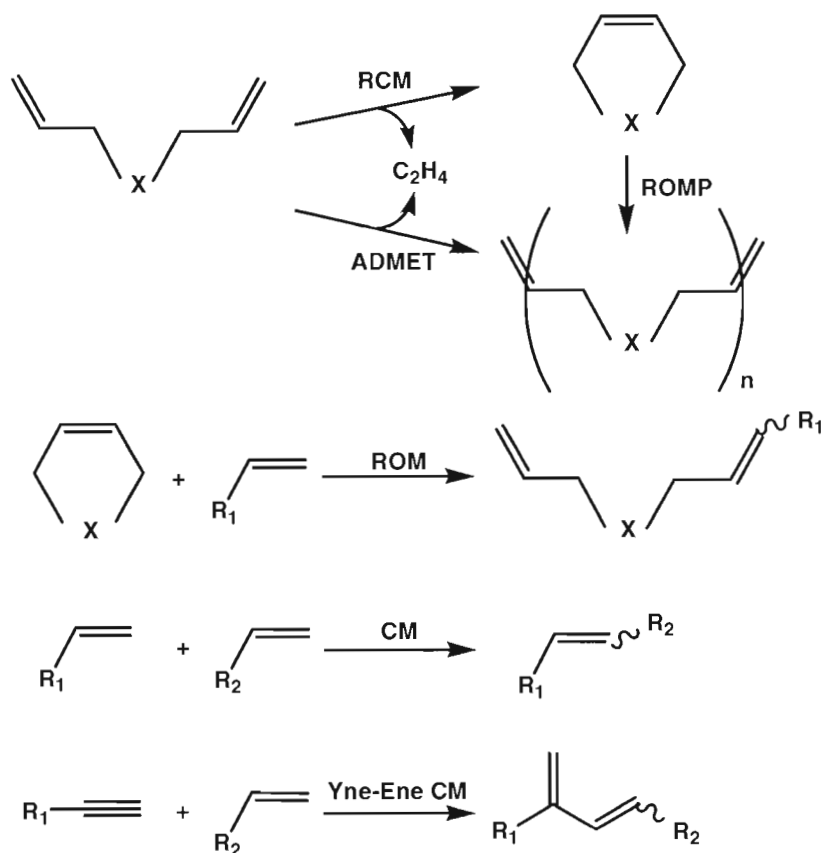


Schéma 4.3 Différentes applications de divers types de réaction de métathèse d'oléfines

4.2.2 Catalyseurs

Le grand essor de la réaction de métathèse d'oléfines dans la synthèse organique est une conséquence de l'amélioration des catalyseurs carbène métallique (figure 4.3). Parmi la pléthore de pré catalyseurs de métathèse décrits dans la littérature, le carbène de molybdène de Schrock,¹⁶⁰ le 2,6-diisopropylphénylimidoneophylidène molybdène (VI) bis(hexafluoro-*t*-butoxyde) **I**, a joué un rôle prédominant et fixé les normes dans ce domaine. La caractéristique la plus impressionnante de ce catalyseur est son activité

élevée qui lui permet de réagir non seulement avec des oléfines terminales, mais également avec des oléfines internes.

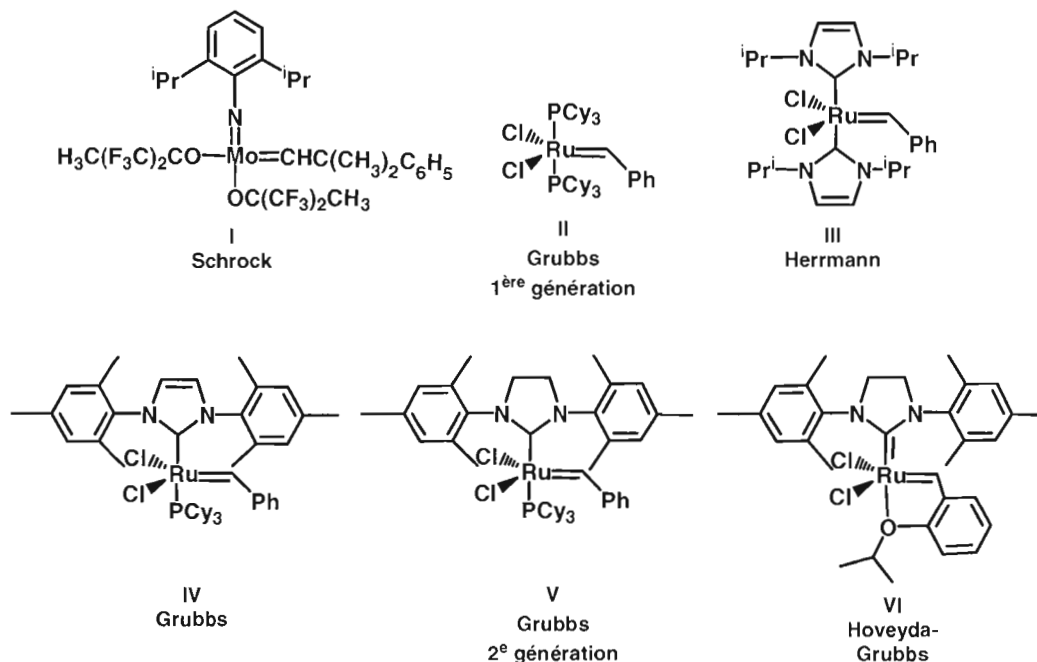


Figure 4.3 Divers catalyseurs employés en métathèse d'oléfines

Le catalyseur de Schrock est toutefois basé sur un métal de transition 'early', le molybdène, et est limité par la haute oxophilicité du centre métallique, ce qui le rend extrêmement sensible à l'oxygène et à l'humidité. Les catalyseurs basés sur des métaux de transition 'early' sont fondamentalement moins tolérants envers les groupes fonctionnels. Tous ces inconvénients retrouvés avec le catalyseur de Schrock ont été résolus avec la venue du catalyseur de 1^{ère} génération de Grubbs, soit le benzyldène-bis(tricyclohexylphosphine)dichlororuthénium (IV) II.¹⁶¹ Même s'il est moins réactif que le catalyseur de Schrock, le catalyseur de Grubbs de 1^{ère} génération au ruthénium (métal de transition 'late') possède l'avantage d'être plus tolérant aux divers groupes fonctionnels et moins sensible à l'air et l'humidité, ce qui lui confère la commodité de ne

pas devoir être manipulé dans une boîte à gants. Dans la même année, Hermann *et al.* ont introduit les complexes imidazolinylidène (carbènes *N*-hétérocycles) tel le bis[1,3-di(isopropyl)imidazolyl-2-ylidène][benzylidène] dichlororuthénium (IV) **III**.¹⁶² Le complexe imidazolinylidène a démontré un profil d'activité similaire au catalyseur de Grubbs **II**, tout en apportant une stabilité supérieure à hautes températures. Des études mécanistiques ont conduit Grubbs à conclure que le mécanisme faisait intervenir la dissociation d'un ligand phosphine comme étape lente de la catalyse. Lorsque l'un des groupes tricyclohexylphosphine du catalyseur de Grubbs **II** fut remplacé par une unité imidazolinylidène, un catalyseur encore plus actif au ruthénium, soit le tricyclohexylphosphine[1,3-bis(2,4,6-triméthylphényl)imidazolyl-2-ylidène][benzylidène]dichlororuthénium (IV) **IV**, fut ainsi formé.¹⁶³

Finalement, la découverte par Grubbs *et al.* d'un complexe comportant un carbène *N*-hétérocycle saturé a mené à une nouvelle génération de catalyseur au ruthénium, le catalyseur de Grubbs 2^e génération **V**, benzylidène[1,3-bis(2,4,6-triméthylphényl)-2-imidazolidinylidène] dichloro(tricyclohexylphosphine) ruthénium (IV).¹⁶⁴ Cette nouvelle génération combine l'activité retrouvée chez le catalyseur de Schrock **I** et la tolérance retrouvée chez la première génération de catalyseur de Grubbs. Le remplacement de l'un des ligands phosphine par un carbène *N*-hétérocycle saturé a grandement augmenté l'activité du catalyseur, tel que démontré par la formation d'une oléfine tétrasubstituée. Cette augmentation de l'activité de métathèse peut être expliquée par les propriétés intéressantes du carbène *N*-hétérocycle. Le carbène *N*-hétérocycle est en effet moins labile en plus d'être un meilleur donneur σ . Le ligand carbène électrodonneur, donc plus fort, augmente la dissociation du centre métallique de l'unité *trans* phosphine plus labile. Finalement, de par la vertu de ses propriétés d'électrodonneur et d'encombrement stérique, ce même ligand peut stabiliser davantage les intermédiaires déficients en électrons et ainsi promouvoir la réaction de métathèse d'oléfines. Plus récemment est apparu le catalyseur de Hoveyda-Grubbs **VI**, soit le 1,3-bis(2,4,6-triméthylphényl)imidazolyl-2-ylidène(oisopropoxyphenylmethylene)

dichlororuthenium (IV), où le ligand phosphine du catalyseur de Grubbs 2^e génération a été remplacé par un groupe isopropyloxy lié au noyau aromatique.¹⁶⁵ Ce catalyseur démontre une efficacité similaire au catalyseur de Grubbs 2^e génération, mais affiche une spécificité différente au niveau des substrats. Les composés **I-VI** doivent être considérés comme des pré-catalyseurs, puisque leur espèce catalytiquement active correspond aux complexes méthylidènes.

Les catalyseurs de Grubbs au ruthénium ont inspiré plusieurs chimistes et ainsi de nombreuses variantes^{166,167} et autres catalyseurs à base de ruthénium possédant d'autres ligands^{168,169,170,171,172,173,174} ont été publiés ces dernières années. Ces nouveaux catalyseurs comprennent des versions solubles efficaces dans l'eau,¹⁷² dans les liquides ioniques,¹⁷³ fixées sur support solide^{173c} ou dans des dendrimères.^{171,174}

4.2.3 Mécanisme et types d'applications

L'emploi de tels catalyseurs pour les réactions de métathèse d'oléfine a révolutionné bon nombre de chemins de synthèses totales et ce, en les raccourcissant considérablement. Nombre de structures naturelles cycliques et macrocycliques d'importances biologiques et pharmacologiques ont pu être synthétisées par réaction de fermeture de cycle par métathèse (RCM). C'est une des méthodes de synthèse les plus populaires ces dernières années.^{175,176,177} Un important indicateur de l'efficacité de la RCM est le nombre de produits naturels ayant été préparés en employant cette réaction comme l'une des étapes clé. D'impressionnants exemples de synthèses totales de produits naturels contenant un macrocycle tels la Manzamine A,¹⁷⁸ l'Epothilone A,¹⁷⁹ la Prelaureatin¹⁸⁰ et la Salicylihalamide A,¹⁸¹ ont été reportés dans la littérature (figure 4.4).

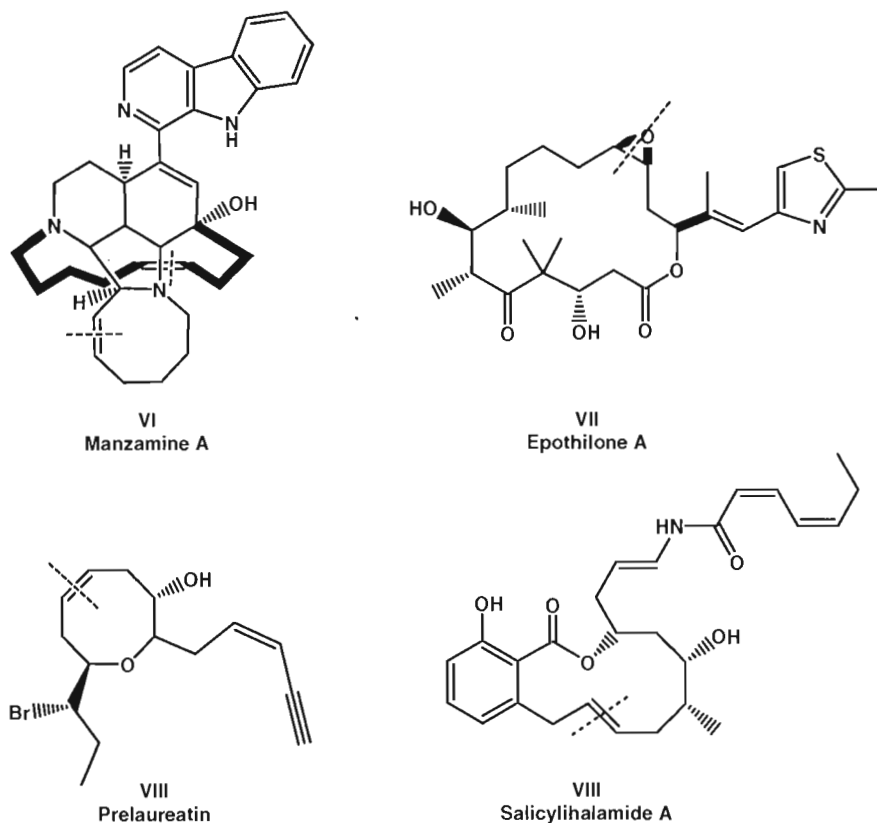


Figure 4.4 Exemples de produits naturels synthétisés par RCM

Dans le cadre de la synthèse de nos glycomimétiques, nous nous sommes particulièrement intéressés à la réaction de métathèse croisée. La quantité de travaux rapportés dans le domaine de la RCM a éclipsé ceux concernant la métathèse croisée d'oléfines (CM). Cette méthode unique permettant la formation intermoléculaire de doubles liaisons carbone-carbone représente un secteur sous-développé de la chimie de métathèse. Ceci vient sans doute du fait que des conditions générales permettant d'accéder aux produits avec de bons rendements et une forte sélectivité E/Z n'ont pas été, à ce jour, mises au point. Généralement, la réaction de CM entre différentes oléfines peut mener à l'obtention de multiples produits, chacun sous forme de mélange d'isomères *cis* et *trans*, pour un total de six produits pouvant être formés (schéma 4.4). Par conséquent, les pré requis pour une application réussie de cette réaction sont la

suppression des produits indésirables d'autométathèse (self-metathesis) et le contrôle de la configuration de la double liaison nouvellement créée.

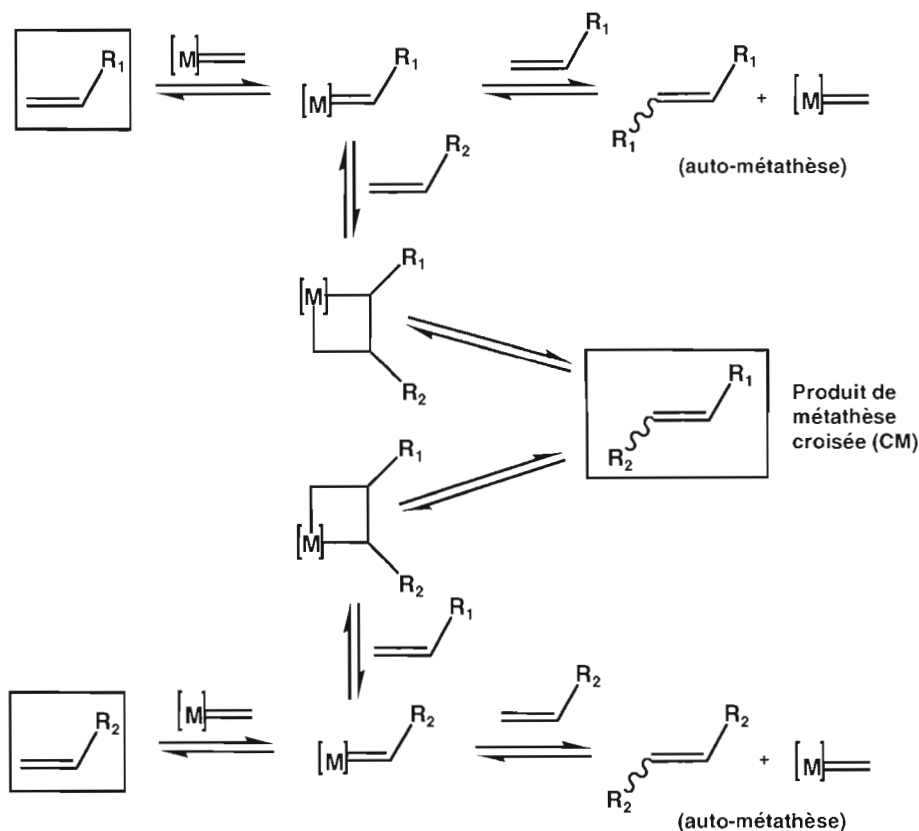


Schéma 4.4 Cycle catalytique de la métathèse croisée

Plusieurs mécanismes ont été avancés mais celui proposé par Chauvin *et al.*¹⁸² impliquant un métallocarbène intermédiaire est celui qui permet le mieux de rendre compte des phénomènes expérimentaux observés. Il reste, aujourd'hui encore, le mécanisme généralement admis et repose sur la formation d'un intermédiaire métallacyclobutane résultant d'une cycloaddition $[2+2]$ et de cycloréversions successives (schéma 4.4). Le mécanisme proposé par Chauvin a fortement influencé, par la suite, les recherches portant sur la mise au point de catalyseurs plus efficaces et

mettant en jeu des métallocarbènes stables, tel qu'il a pu en être témoigné à la section 4.2.2.

Les travaux de notre équipe^{183,184} sur la réaction de métathèse croisée appliquée à la chimie des sucres sont importants. Les premiers essais¹⁸³ effectués sur des glycosides de *O*- et *C*-allyle ont donné des rendements modérés du fait de la génération, en quantité non négligeable, des produits issus de d'autométathèse (self-metathesis). Notre équipe^{156,184,185} a alors démontré qu'en opérant en milieu dilué et en présence d'un léger excès de l'une des oléfines, on pouvait orienter la régiosélectivité de la réaction vers l'obtention du produit croisé avec de bons rendements. Dans le cadre de travaux portant sur l'élaboration de dendrimères glycosylés, Roy *et al.*¹⁸⁶ ont été amenés à synthétiser différents *C*-glycosides munis de bras espaceurs et ce, par métathèse en utilisant le catalyseur de Grubbs 1^{ère} génération. Plus récemment, le catalyseur de Grubbs de deuxième génération a été employé par notre groupe afin d'effectuer des réactions de métathèse croisée sur des glycosides de *O*- et *C*-allyle et ce, dans le but d'en former des dérivés halogénés pouvant être fonctionnalisés par la suite.^{187,188}

4.2.4 Synthèse d'une oléfine disubstituée en position 6

Afin d'élaborer un analogue fucoside possédant une oléfine disubstituée à caractère hydrophile en position 6, une réaction de métathèse croisée a été menée entre le fucoside **77** et l'oléfine **83** en présence d'environ 10% molaire de catalyseur de Grubbs 2^e génération dans le dichlorométhane anhydre (schéma 4.5). Après purification, l'oléfine disubstituée **84** a été obtenue avec 78% de rendement, en tenant compte de l'obtention de produits secondaires non désirés d'homodimérisation, d'isomère *cis* des diverses oléfines et de couplage avec du styrène libéré lors de la phase d'initiation. La sélectivité a été telle qu'attendu, nettement orientée vers l'obtention de l'isomère *E*, plus stable thermodynamiquement.

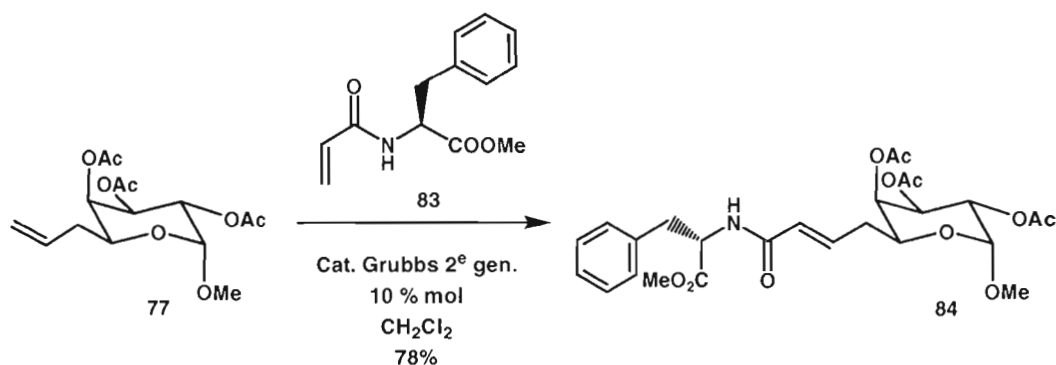


Schéma 4.5 Synthèse de l'oléfine disubstituée 84 par réaction de CM

En premier lieu, la synthèse de l'oléfine **83** a dû être effectuée à partir de la L-phénylalanine (schéma 4.6). La fonction acide libre de la phénylalanine a été tout d'abord estérifiée avec le chlorure de sulfonyle en présence de méthanol. La fonction amine primaire de l'acide aminé a ensuite pu effectuer une réaction d'addition/élimination (acylation) sur le chlorure d'acryloyle ajouté au mélange, pour mener à l'oléfine **83** avec un rendement de 76%.

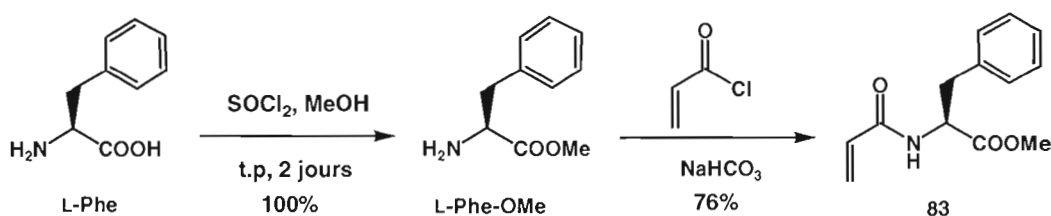


Schéma 4.6 Préparation de l'oléfine 83 à partir de la L-phénylalanine

Au niveau des réactions de CM impliquant des glycosides, notre équipe¹⁸⁸ avait déjà observé que peu importe les groupements protecteurs employés et la configuration anomérique, la sélectivité et les rendements sont similaires. Ces observations tendaient à prouver que, dans ce cas, ces paramètres ne jouaient pas de rôle significatif. En vertu de sa plus forte activité catalytique, le catalyseur de Grubbs de 2^e génération a permis la réaction de CM entre le fucoside **77** et l'oléfine **83** pauvre en électrons (section 4.2.2).

4.2.4 Synthèse d'oléfines disubstituées en position anomérique

Des fucomimétiques modifiés possédant une oléfine disubstituée en position anomérique ont également été élaborés à partir du composé allylique **35**, dont la synthèse a été décrite au chapitre II. L'oléfine **85** a été préalablement préparée de la même manière que l'oléfine **83** à partir de la L-proline (schéma 4.7).

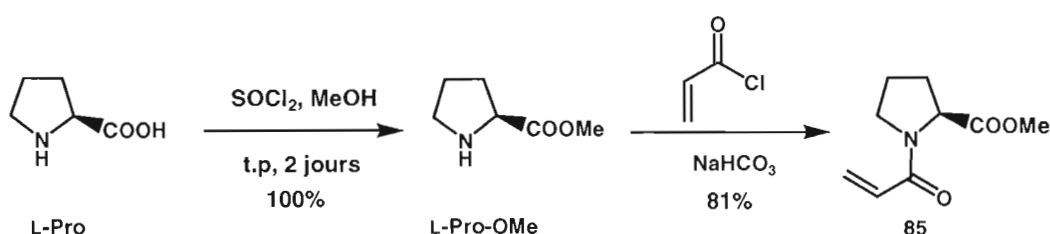


Schéma 4.7 Préparation de l'oléfine **85** à partir de la L-proline

Des réactions de métathèses croisées ont ensuite été menées entre le fucoside d'allyle **35** et les oléfines **83** et **85** en présence du catalyseur de Grubbs 2^e génération (schéma 4.8 et 4.9).

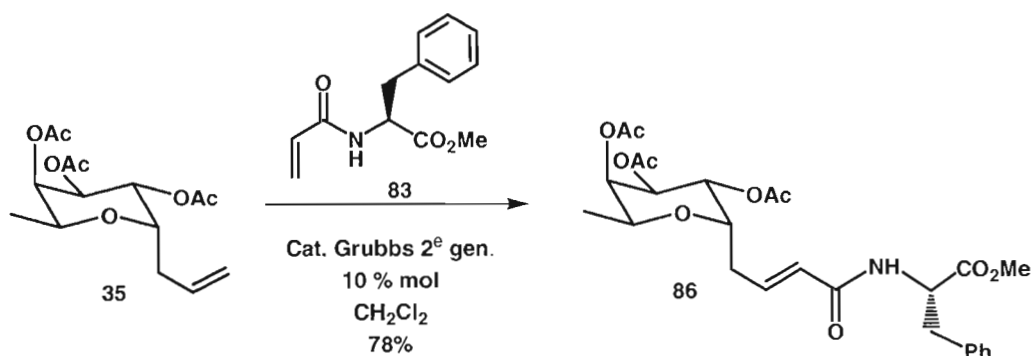


Schéma 4.8 Synthèse de l'oléfine disubstituée **86** par réaction de CM

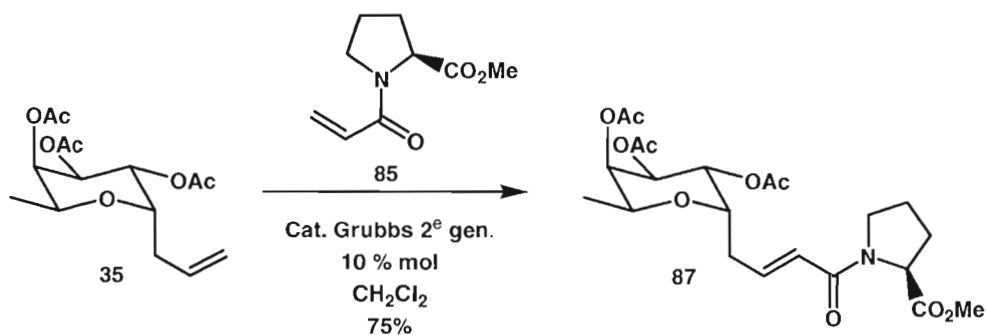


Schéma 4.9 Synthèse de l'oléfine disubstituée **87** par réaction CM

La formation avec de bons rendements d'analogues fucosides tels **84**, **86**, **87**, a démontré le puissant outil de synthèse qu'est la métathèse d'oléfine, dont l'efficacité s'étend jusqu'en glycochimie.

4.2.5 Test d'inhibition compétitive ELLA : résultats

Les composés **86** et **87** (figure 4.5), ont été déprotégés en conditions de Zemplén puis soumis à des tests d'inhibition compétitive ELLA de type 2 (introduction, section 1.1.7). Les valeurs d'affinité relative issues de ces tests ont été compilées dans le tableau 4.2.

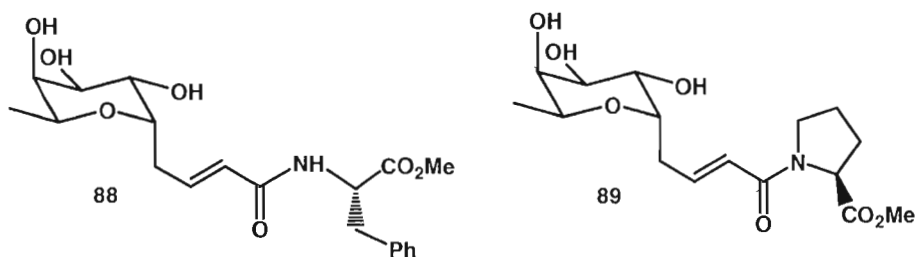


Figure 4.5 Composés **88** et **89** testés par inhibition compétitive ELLA

Ces tests ont révélé que la PA-III pouvait avoir une certaine affinité pour un composé C- α -L-fucosides tel le composé **88** (figure 4.5 et tableau 4.2). Le composé **89** possédant un pharmacophore de type L-proline n'a toutefois pas été reconnu, un résultat s'apparentant à ceux observés dans le cas des composés **40** et **50** (chapitre III, section 3.2.7).

Tableau 4.2

Résultats de l'inhibition de l'adhésion de la PA-III au α -L-fucose (test ELLA type 1)		
Composé	Affinité relative ¹	Écart type
α -L-fucose	1.0	0.16
88	6.4	1.97
89	0.0	0.00

¹ Affinité relative mesurée par rapport au α -L-fucose

4.3 Synthèse diastéréosélective de chaînes dihydroxylées en position C-6 du α -L-fucopyranoside de méthyle

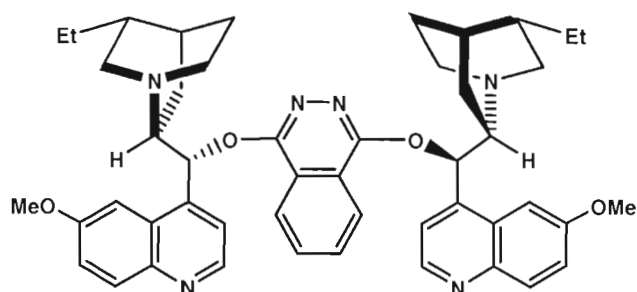
La formation d'un 1,2-diol formé à partir d'une oléfine permet d'y introduire deux fonctions alcools pouvant agir en tant que donneur et/ou accepteur d'hydrogène. Considérant l'importance et la popularité de la réaction de dihydroxylation asymétrique de Sharpless, une brève introduction sur cette puissante méthode devient essentielle.

4.3.1 Dihydroxylation asymétrique de Sharpless : Introduction

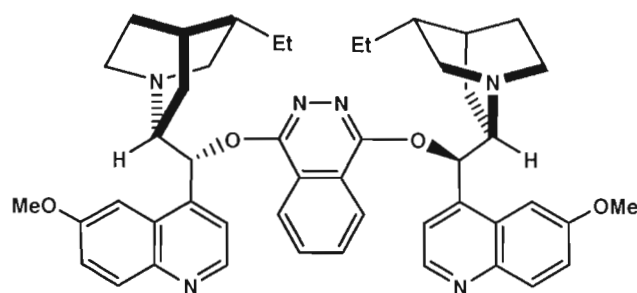
La réaction de dihydroxylation vicinale des oléfines prochirales est stéréospécifique, il s'agit d'une addition *syn* employée dans la préparation de 1,2-diols. L'osmylation stoechiométrique est toutefois peu économique. C'est pour cette raison que des variantes catalytiques de cette réaction employant des agents peu dispendieux pour la

réoxydation de l'Os(VI) en Os(VIII), ont rapidement vu le jour.¹⁸⁹ La dihydroxylation asymétrique employant des ligands dérivant de l'alcaloïde Cinchona, soient les ligands dihydroquinine (DHQ) et dihydroquinidine (DHQD), en conditions catalytiques a été introduite en 1987 par Sharpless.¹⁹⁰ La dihydroxylation asymétrique de Sharpless représente un outil considérable pour la fonctionnalisation énantiosélective d'oléfines. Avec un pré mélange disponible commercialement sous le nom de 'AD-mix' et consistant en 0.4 mol% de $K_2[OsO_2(OH)_4]$, 1 mol% de (DHQ)₂PHAL (AD-mix α) ou (DHQD)₂PHAL (AD-mix β), 3 éq. de $K_3[Fe(CN)_6]$ et 3 éq. de K_2CO_3 , la réaction est facile à réaliser. La découverte de ligands liant deux unités indépendantes d'alcaloïde du Cinchona, soient le cœur phthalazine¹⁹¹ et le cœur diphénylpyrimidine,¹⁹² attachés à un espaceur hétérocycle, a considérablement augmenté l'énantiosélectivité de la réaction (figures 4.6 et 4.7).

Le cycle catalytique¹⁹³ de la réaction de dihydroxylation asymétrique, réalisée en phase hétérogène en présence de $K_3Fe(CN)_6$ comme cooxydant stoechiométrique, est démontré au schéma 4.11. L'osmylation de l'oléfine se déroule en phase organique avec l'Os(VIII). Le monoglycolate d'osmium formé, précurseur du 1,2-diol, s'hydrolyse dans cette phase où se libèrent le ligand et le produit diol, tandis que l'Os(VI) retourne en phase aqueuse où il subit une réoxydation par le Fe(III).¹⁹⁴ De cette façon il n'y a pas d'oxydant autre que OsO_4 dans la phase organique. L'espèce Os(VIII) réactive lors de la dihydroxylation est le tétraoxyde d'osmium (OsO_4) mais étant donné sa tension de vapeur élevée, il est souvent produit in situ par l'oxydation de sel de potassium de l'acide osmique $K_2[OsO_2(OH)_4]$ qui est moins volatile.



(DHQD)₂-PHAL
Ligand employé dans l'AD-mix α



(DHQD)₂-PHAL
Ligand employé dans l'AD-mix β

Figure 4.6 Ligands chiraux les plus communs employés dans la dihydroxylation asymétrique de Sharpless

Une autre découverte importante réalisée par l'équipe de Sharpless, a été que l'hydrolyse du glycolate pouvait être accéléré considérablement par le méthansulfonamide (MeSO_2NH_2) réduisant ainsi le temps de réaction de 50 fois¹⁹⁵ et permettant d'effectuer la réaction à 0 °C plutôt qu'à température ambiante.¹⁹⁶ Le MeSO_2NH_2 n'est toutefois pas habituellement ajouté lorsque le substrat est une oléfine terminale.

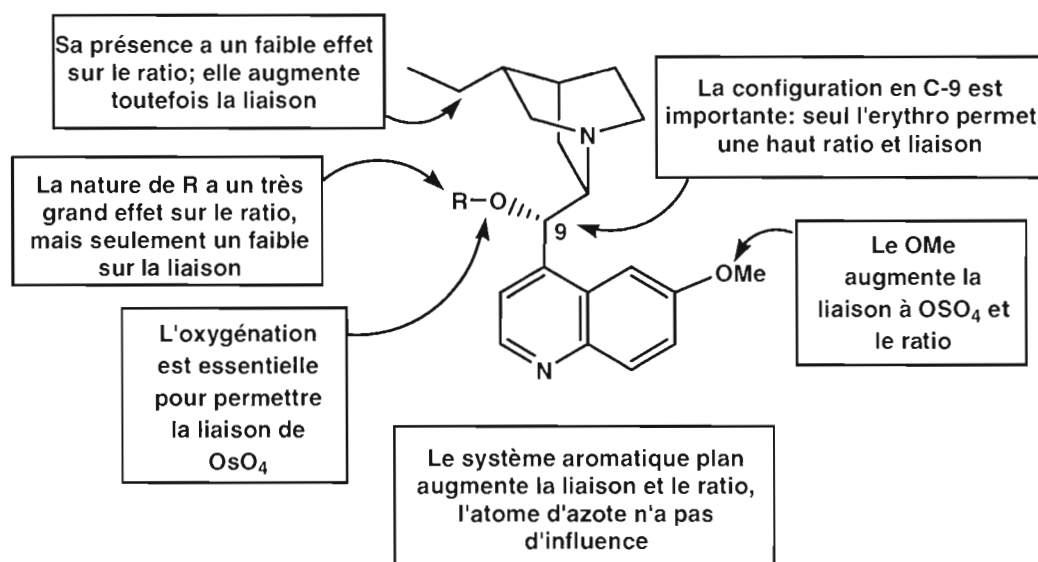


Figure 4.7 Relations entre la structure du ligand et la liaison à OsO_4 ainsi que le ratio de la réaction

La réaction de dihydroxylation catalysée par l'osmium a été le centre de recherches mécanistiques extensives et deux différents mécanismes ont été ainsi suggérés : Böseken¹⁹⁷ et Criegee¹⁹⁸ ont proposé un mécanisme concerté de cycloaddition 1,3-dipolaire, tandis que Sharpless *et al.*¹⁹⁹ présentaient un mécanisme de cycloaddition [2+2] pour l'attaque des oléfines par OsO_4 (schéma 4.12). Selon le cas, c'est le cycle à quatre membres **I**, un dérivé d' Os(VIII) ou le cycle à cinq membres **II**, un dérivé d' Os(VI) , qui serait le premier intermédiaire réactionnel. Le cycle à quatre chaînons **I** devrait toutefois poursuivre sa réaction via le cycle à cinq membres **II**, ce qui exigerait une extension rapide de cycle. Le diesters cyclique de l'acide osmique **II** pourrait ensuite être hydrolysé par l'eau présente dans le milieu. À la suite de cette hydrolyse, le diol cis et l'acide osmique seraient libérés et l' Os(VI) réoxydé en Os(VIII) par le Fe(III) tel que vu précédemment.

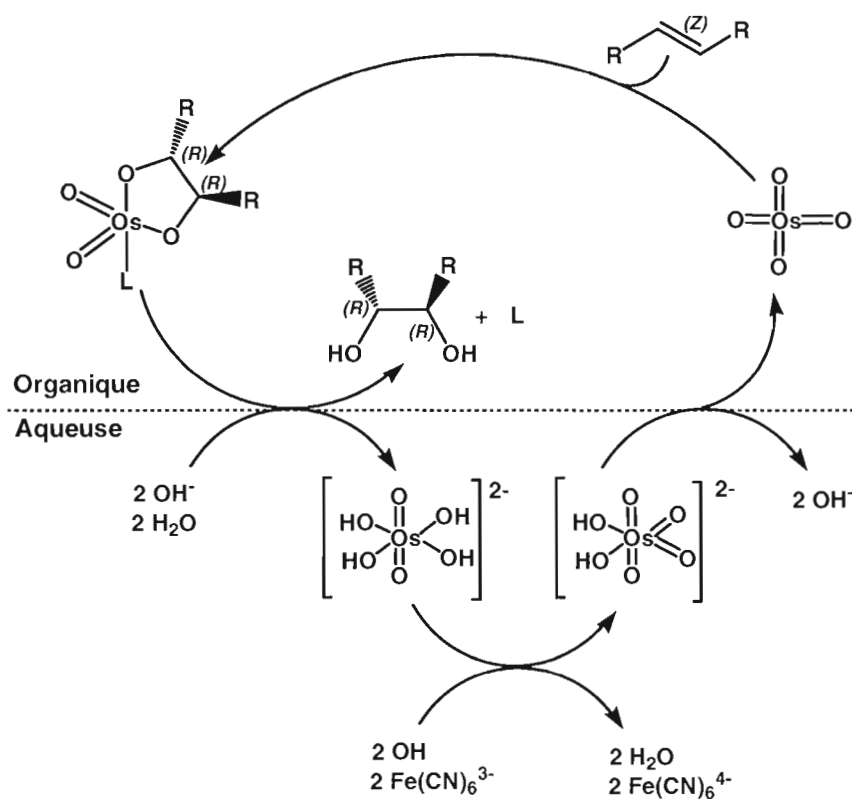


Schéma 4.11 Cycle catalytique de la réaction de dihydroxylation asymétrique avec $K_3[Fe(CN)_6]$ comme co-oxydant

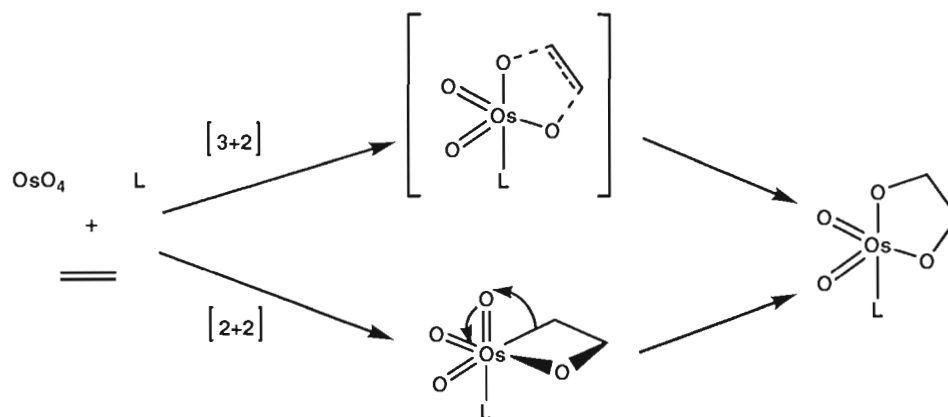


Schéma 4.12 Représentation schématique du mécanisme concerté [3+2]^{200,201} et du mécanisme en deux étapes de l'osmaoxétane¹⁹⁹

D'un autre côté, des modèles ont été proposés afin d'expliquer la stéréochimie issue de la réaction de dihydroxylation asymétrique. En se basant sur des résultats expérimentaux, Sharpless a suggéré un mnémonique pouvant prédire le sens de la dihydroxylation et ainsi indiquer si l'AD-mix α ou β doit être utilisé pour la préparation d'un énantiomère désiré (schéma 4.13). La sélectivité énantiofaciale dépend du ligand employé : avec le dérivé dihydroquinine (AD-mix α), l'oléfine attaque à partir de la face du dessous tandis qu'avec le dérivé dihydroquinidine (AD-mix β), la face du dessus est favorisée.¹⁹⁴

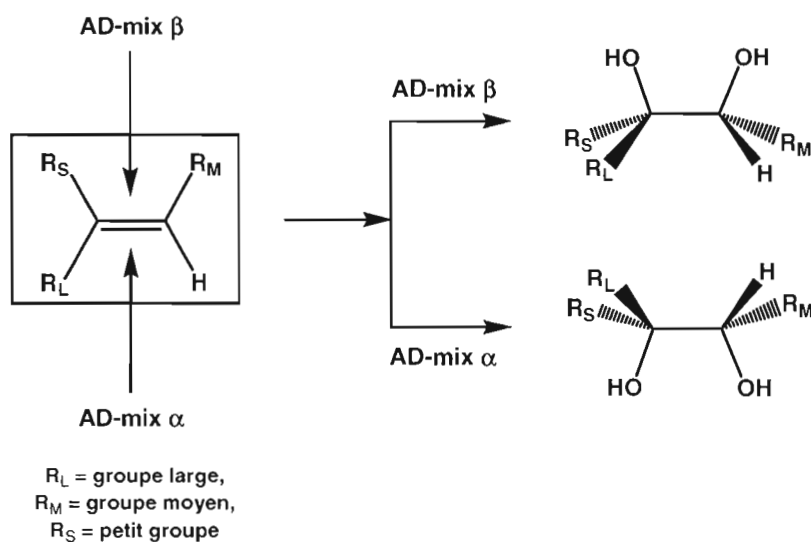


Schéma 4.13 Mnémonique de Sharpless pour la dihydroxylation asymétrique

4.3.2 Dihydroxylation asymétrique en position 6 du *OMe*- α -L-fucose

Le traitement de l'oléfine prochirale **77** avec l'AD-mix α a permis l'obtention du produit dihydroxylé **90** avec 88% de rendement (Schéma 4.14). Malheureusement, il ne fut pas possible de calculer l'excès diastéréométique à partir des signaux observés en RMN ^1H 300 MHz.

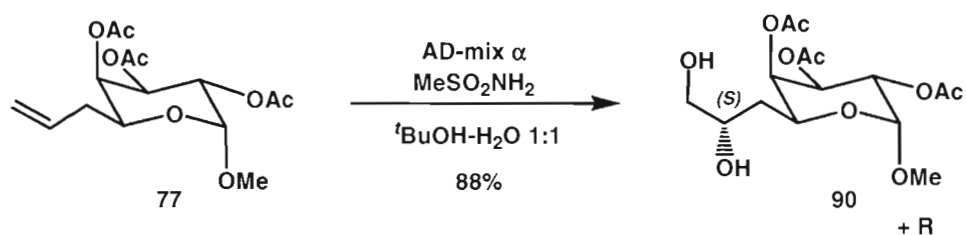


Schéma 4.14 Dihydroxylation asymétrique de l'oléfine 77 avec l'AD-mix α

La même séquence a été opérée pour l'obtention du produit **91** employant l'AD-mix β (schéma 4.15). Le produit dihydroxylé **91** n'a toutefois été obtenu que dans un faible ratio de 1.2 : 1 (R/S) observé en RMN ^1H .

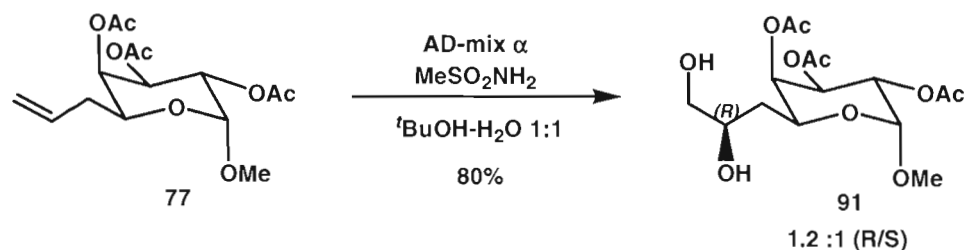


Schéma 4.15 Dihydroxylation asymétrique de l'oléfine 77 avec l'AD-mix β

Cet échec au niveau de la stéréosélectivité pourrait être attribuable à un « mismatch » des ligands dihydroquinidines de l'AD-mix β avec le composé **77**. Des études de modélisation moléculaire en chimie computationnelle devront être effectuées afin de vérifier cette hypothèse.

4.4 Synthèse d'un homologue du L-galactose

Le L-galactose est un ligand naturel de la PA-III. Il est possible d'observer chez ce monosaccharide la même séquence particulière d'hydroxyles, soient un axial et deux

équatoriaux vicinaux, propre aux ligands naturels de la PA-III (figure 4.8).^{202,203} Le L-galactose est toutefois moins bien reconnu par la PA-III que le L-fucose, avec un potentiel relatif d'inhibition de 1.41.

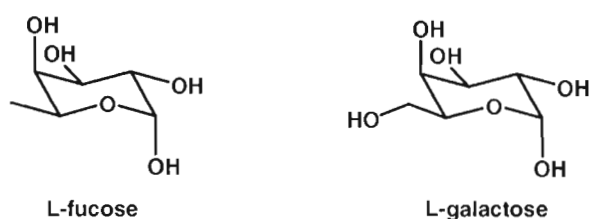


Figure 4.8 Les ligands naturels L-fucose et L-galactose

Un résidu L-galactose homologué de un carbone a été synthétisé afin d'observer l'affinité de la PA-III pour ce type de dérivé et ainsi étudier l'effet d'un allongement de la chaîne en C-6 du L-galactose. Le composé **93** a été obtenu à partir du fucoside **77** en deux principales étapes, soient une étape d'ozonolyse et une de réduction (schéma 4.16). L'étape d'ozonolyse a permis l'obtention du composé aldéhyde **92** qui a ensuite été réduit par le borohydrure de sodium. Considérant la déprotection partielle des groupements protecteurs acétates, une troisième étape de déprotection en conditions de Zemplén a été réalisée. Un rendement global de 65% a été obtenu pour les trois étapes. Lors de la réduction de l'ozonide durant la réaction d'ozonolyse, de meilleurs résultats ont été obtenus avec la triphénylphosphine, plutôt qu'avec le sulfure de diméthyle. Le composé **93** déprotégé a pu être envoyé tel quel pour des tests d'inhibition compétitive (ELLA).

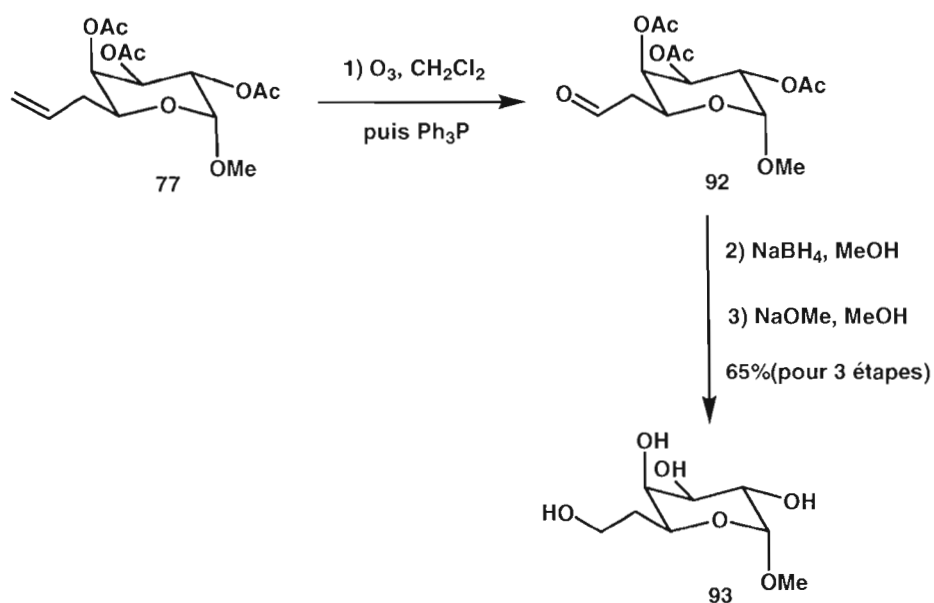


Schéma 4.16 Synthèse du composé 93 en 3 étapes à partir de 77

4.5 Conclusions

La synthèse du 6,7,8-tridesoxy-L-galacto-oct-7-énose fucoside **77** a été réalisée avec un bon rendement global par le Dr. Karine Marotte. Les résultats des tests d'inhibition compétitive ELLA des composés fucosides modifiés en position 6 n'ont malheureusement pas encore été obtenus.

La préparation des fucosides **84**, **86**, **87** a démontré l'efficacité des réactions de métathèse croisée d'oléfines dans la préparation rapide de glycomimétiques polyfonctionnalisés. Malgré un certain manque de sélectivité, la préparation des fucosides **90** et **91** a su mettre en valeur l'usage d'une réaction d'importance majeure en synthèse organique, soit la dihydroxylation asymétrique de Sharpless, dans la synthèse rapide de pharmacophores fonctionnalisés possédant un centre chiral. Finalement, la synthèse d'un homologue du ligand naturel de la PA-III L-galactose, le composé **93**, a

pu également être préparé et prêt à tester en trois étapes. Tous ces composés ouvrent ainsi la voie à un tout nouveau gabarit de synthèse pour la préparation d'inhibiteur de l'adhésion de la PA-III, le L-galactose.

4.6 Références

151. Imberty, A.; Wimmerova, M.; Mitchell, E. P.; Gilboa-Garber, N. *Microb. Infect.* **2004**, *6*, 222.
152. Résultats non publiés. Rapport d'études post-doctorales du Dr. Karine Marotte.
153. Gesson, J. P.; Jacquesy, J. C.; Mondon, M.; Petit, P. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 3637.
154. Furstner, A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2000**, *39*, 3012.
155. Jorgensen, M.; Hadwiger, P.; Madsen, R.; Stutz, A. E.; Wrodnigg, T. M. *Curr. Org. Chem.* **2000**, *4*, 565.
156. Roy, R.; Das, S. K. *Chem. Commun.* **2000**, 519.
157. Schrock, R. R. *Science*, **1983**, *219*, 13.
158. Feldman, J.; Schrock, R. R. *Prog. Inorg. Chem.*, **1991**, *39*, 1.
159. Trnka, T. M., Grubbs, R. H. *Acc. Chem. Res.*, **2001**, *34*, 18.
160. Schrock, R. R.; Murdzek, J. S.; Bazan, G. C.; Robbins, J.; Dimare, M.; O'Reagan, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3875.
161. Schwab, P.; Grubbs, R. H.; Ziller, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 100.
162. Weskamp, T.; Schattemann, W.C.; Spiegler, M.; Hermann, W.A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1998**, *37*, 2490.
163. Scholl, M.; Trnka, T. M.; Morgan, J. P.; Grubbs, R. H. *Tetrahedron. Lett.* **1999**, *40*, 2247.
164. Scholl, M.; Ding, S.; Lee, C. W.; Grubbs, R. H. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 953.
165. Van Veldhuizen, J. J.; Garber, S. B.; Kingsbury, J. S.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4954.
166. Hansen, S. M.; Volland, M. A. O.; Rominger, F.; Eisensträger, F.; Hofmann, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1273.

-
167. Hansen, S. M.; Rominger, F.; Metz, F.; Hofmann, P. *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 557.
168. Six, C.; Beck, K.; Wegner, A.; Leitner, W.; *Organometallics*, **2000**, *19*, 4639.
169. a) Fürstner, A.; Picquet, C.; Bruneau, C.; Dixneuf, P.H. *Chem. Commun.* **1998**, 1315. b) Fürstner, A.; Liebl, M.; Lehmann, C. W.; Picquet, M.; Kunz, R.; Bruneau, C.; Touchard, D.; Dixneuf, P.H. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 1847. c) Fürstner, A.; Ackermann, R.; Gabor, B.; Goddart, R.; Lehmann, W.; Mynott, R.; Stelzer, F.; Thiel, O. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *7*, 3236. d) Fürstner, A.; Castanet, A.S.; Radkovski, K.; Lehman, C. W. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1521.
170. a) Demonceau, A.; Stumpf, A.W.; Saive, E.; Noels, A. F. *Macromolecules* **1997**, *30*, 3127. b) Cossy, J.; Bargiggia, F.; Bouzbouz, S. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 459. c) Ki, Y.; Mayer, M.F.; Zimmerman, S. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1121. d) Anana, R. V.; Baktaraman, S.; Singh, V. K. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3356. e) Cho, J.H.; Kim, B.M.; *Org. Lett.* **2003**, *5*, 531. f) Taber, D.F.; Frankowski KJ. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6047. g) Alcaide, B.; Almendros, P. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 1258.
171. Gatard, S.; Nlate, S.; Cloutet, E.; Bravic, G.; Blais, J.-C.; Astruc D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 452.
172. a) Lynn, D. M.; Mohr, B.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1627. b) Lynn, D. M.; Mohr, B.; Grubbs, R. H.; Henling, L. M.; Day, M. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6601.
173. a) Audic, N.; Clavier, H.; Mauduit, M.; Guillemin, J.-C. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9248. b) Martinez, V.; Blais, J.-C.; Astruc, D. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 651. c) Connon, S. J.; Dunne, A.; Blechert, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3835.
174. a) Wijkens, P.; Jastrzebski, J. T. B. H.; van der Schaaf, P. A.; Kolly, R.; Hafner, A.; van Koten, G. *Org. Lett.* **2000**, *122*, 8168. b) Garber, S. B.; Kingsbury, J. S.; Gray, B. L.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8168. c) Astruc, D.; Chardac, F. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 2991.
175. Fürstner, A.; Langenmann, K. *Synthesis*, **1997**, 792.

-
176. Armstrong, S. K.; *J. Chem. Soc. Perkin. Trans. 1* **1998**, 371.
177. Maier, M. E. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2000**, 39, 2073.
178. Borer, B. C.; Deerenberg, S.; Bieraugel, H.; Pandit, U. K. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 3191.
179. Yang, Z.; He, D.; Vourloumis, D.; Vallberg, H.; Nicolaou, K. C. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 523.
180. Crimmins, M. T.; Tabet, E. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 5473.
181. Wu, Y.; Esser, L.; De Brabander, J. K. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2000**, 39, 4308.
182. Herisson J. L., Chauvin Y., *Makromol. Chem.*, **141**, 161-176, 1971.
183. Hu, Y.-J.; Roy, R. *Tetrahedron Lett.*, **1999**, 40, 3305.
184. Roy, R.; Das, S. K.; Dominique, R.; Trono, M. C.; Hernandez-Mateo, F.; Santoyo-Gonzalez, F. *Pure Appl. Chem.* **1999**, 71, 565.
185. Roy, R.; Dominique, R.; Das, S. K. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 5408.
186. Dominique, R.; Liu, B.; Das, S. K.; Roy, R. *Synthesis*, **2000**, 862.
187. Dominique, R.; Das, S. K.; Roy, R. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1998**, 2437.
188. Liu, B.; Das, S. K.; Roy, R. *Org. Lett.*, **2002**, 4, 2723.
189. Schroder, M. *Chem. Rev.* **1980**, 80, 187.
190. Jacobsen. E. N.; Marko. I.; Muneall. W. S.; Schroder. G.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 1968.
191. Amberg, W.; Bennani, Y. L.; Chadha, R. K.; Crispino, G. A.; Davis, W. D.; Hartung, J.; Jeong, K.-S.; Ogino, Y.; Shibata, T.; Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 844.
192. Crispino, G. A.; Jeong, K.-S.; Kolb, H. C.; Wang, Z.-M.; Xu, D.; Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 3785.

-
193. Kwong, H.-L.; Sorato, C.; Ogino, Y.; Chen, H.; Sharpless, K. B. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 2999.
194. Kolb, H. C.; VanNieuwenhze, M. S.; Sharpless, K. B. *Chem. Rev.* **1994**, 94, 2483.
195. Sharpless, K. B.; Amberg, W.; Bennani, Y. L.; Crispino, G. A. ; Hartung, J.; Jeong, K.-S.; Kwong, H.-L.; Morikawa, K.; Wang, Z.-M.; Xu, D.; Zhang, X.-L. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 2768.
196. Göbel, T.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 1329.
197. Boseken, J. *Reel. Trau. Chim.* **1922**, 41, 199.
198. Criegee, R. *Angew. Chem.* **1938**, 51, 519.
199. Sharpless, K. B.; Teranishi, A. Y.; Backvall, J.-E. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 3120.
200. Criegee, R. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1936**, 522, 75.
201. Criegee, R. *Angew. Chem.* **1937**, 50, 153.
202. Gilboa-Garber, N.; Katcoff, D. J.; Garber, N. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* **2000**, 29, 53.
203. Garber, N.; Guempel, U.; Gilboa-Garber, N.; Doyle, R.J. *FEMS Microbiol. Lett.* **1987**, 48, 331.

CHAPITRE V

CONCLUSIONS GÉNÉRALES

La première étape dans la recherche d'un médicament consiste à définir la cible thérapeutique. Les recherches menées par le Pr. Imberty nous ont permis de connaître la nôtre, soit la lectine PA-IIL pour l'inhibition de l'adhésion de la bactérie *Pseudomonas aeruginosa* aux poumons des patients atteints de fibrose kystique. Nous avons également grâce à l'équipe de Anne Imberty, disposé d'informations structurales importantes sur le site de liaison de la PA-IIL ainsi que sur les interactions entre ce dernier et le ligand naturel L-fucose. Dotés de telles informations, nous avons tenté d'élaborer un certain nombre de fucosides pouvant interagir avec le site de liaison de la PA-IIL et pouvant ainsi représenter des inhibiteurs potentiels de la liaison de la PA-IIL au L-fucose.

La synthèse de nouveaux pharmacophores de types aromatique et hétérocyclique en position anomérique du L-fucose, a été décrite aux chapitres I et II. Cette synthèse de pharmacophores en un minimum d'étapes avec un rendement maximal, a permis l'optimisation et le développement de méthodologies efficaces appliquées aux sucres, telles que la cycloaddition 1,3-dipolaire, la métathèse croisée et la dihydroxylation asymétrique. Les valeurs de potentiel d'inhibition des divers composés fucosides dont la synthèse a été présentée dans cet ouvrage, nous ont fourni de nombreuses nouvelles informations au niveau des interactions pouvant être établies entre la PA-IIL et un fucoside synthétique. Une image cristallographique du complexe formé par un fucoside possédant un pharmacophore de type isoxazole (composé **57**) et la PA-IIL, a même pu être obtenue nous fournissant ainsi de précieuses informations supplémentaires. Les pharmacophores de type triazole et isoxazole, formés par réactions de 'Click Chemistry' et de cycloaddition 1,3-dipolaire, se sont avérés être les plus prometteurs avec

d'excellentes valeurs d'affinité par rapport au L-fucose. En effet, les meilleurs inhibiteurs de l'adhésion de la PA-IIL au L-fucose ont été les fucosides **45**, **47** et **71** (figure 3.11 et 3.12) possédant un pharmacophore de type hétérocyclique substitué par un groupement de nature hydrophobe (benzyle, propyle et méthyle). Les α -O-fucosides ont également été mieux reconnus par la PA-IIL que les α -C-fucosides. Ces résultats ouvrent la voie à une étude plus exhaustive de QSAR. L'implantation de nouveaux pharmacophores en position C-6 du L-fucose a été décrite au chapitre IV. La synthèse du 6,7,8-trideoxy-L-galacto-oct-7-enose a été réalisée avec un bon rendement global par le Dr. Karine Marotte. La fonction allyle en position C-6 a ainsi pu être fonctionnalisée par les réactions de métathèse croisée et de dihydroxylation asymétrique. Un homologue du L-galactose a également été préparé en deux étapes.

Lorsque les résultats des tests biologiques seront obtenus pour les dérivés modifiés en position C-6, le pharmacophore en C-6 du meilleur inhibiteur de ce lot, sera combiné au pharmacophore en C-1 le mieux reconnu et ce, dans le but de créer un maximum d'interactions dans le site de liaison de la PA-IIL. De nombreuses autres réactions pourront d'ici là être effectuée sur cette même fonction allyle en position C-6 afin de cumuler plus d'information au niveau de cette position.

CHAPITRE VI

MATÉRIEL ET MÉTHODES

6.0 Généralités

Les spectres de résonance magnétique nucléaire (RMN) ^1H RMN et ^{13}C RMN, ont été enregistrés avec un appareil Varian-Gemini 300BB (ceux du proton ont été enregistrés à une fréquence de 300 MHz et ceux du carbone-13, à 75 MHz). Les déplacements chimiques des protons se réfèrent au standard interne CHCl_3 résiduel dans le chloroforme deutéré (CDCl_3) à 7.27 ppm, du méthanol deutéré (CD_2HOD) à 3.31 ppm, de l'acétone deutéré (acetone- d_6) à 2.05 ppm, du dioxyde de deutérium (D_2O) à 4.79 ppm et du sulfoxyde de diméthyle à 2.50 ppm. Les échanges répétés de protons avec le D_2O ont été suivis d'une lyophilisation dans le cas des sucres déprotégés. Les déplacements chimiques des carbones se réfèrent au standard interne chloroforme deutéré (CDCl_3) à 77.0 ppm, du méthanol deutéré (CD_3OD) à 49.0 ppm, de l'acétone deutéré (acetone- d_6) à 29.85 ppm et du sulfoxyde de diméthyle deutéré à 39.52 ppm. Des analyses spéciales ont été réalisées basées sur la spectroscopie de corrélation des protons (COSY) et sur la spectroscopie d'hétérocorrélation carbone-proton (HETCOR).

Les spectres de masse en ionisation par électrospray (IES) ont été enregistrés sur un instrument Micromass Quattro LC possédant un voltage capillaire de 3.5-4.5 kv. Le méthanol a été employé comme solvant. Les spectres infrarouges à transformée de Fourier (IRTF) ont été enregistrés sur un appareil Bomem MB-Series. Les liquides ont été examinés tels quels en déposant une goutte entre deux pastilles de chlorure de sodium. Les solides ont été étudiés sous forme de pastille de bromure de potassium (KBr) ou en suspension dans un dispersant (nujol^{md}).

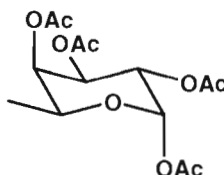
Les points de fusion ont été enregistrés avec un appareil Fisher-John et n'ont pas été corrigés. Les valeurs de rotation optique ont été déterminées à l'aide d'un appareil JASCO P-1010 et ont été enregistrés à température de la pièce. Les lyophilisations se sont déroulées sur un appareil Freeze Mobile 24 (Virtis).

Les réactions ont été suivies par chromatographie sur couche mince utilisant les plaques commerciales sur aluminium (gel de silice 60 F₂₅₄, Merck KGaA). La révélation des plaques chromatographiques a été exécutée en deux temps : dans un premier temps, les plaques chromatographiques ont été exposés à une lumière ultraviolette de 254 nm pour être ensuite trempées dans une solution oxydante de molybdate (préparée à partir de 2.5 g de molybdate d'ammonium et de 1.0 g de sulfate cérique dissout dans 100 ml d'une solution aqueuse contenant 10% d'acide sulfurique concentré) ou dans une solution oxydante d'anisaldéhyde (préparée à partir de 10 mL de *p*-anisaldéhyde, 10 mL d'acide sulfurique concentré et 180 mL d'éthanol 95%) et séchées à l'aide d'un séchoir à air chaud.

Les produits bruts ont été purifiés par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice (Silice-P Flash Silica Gel, Silicycle). Les solvants employés pour la chromatographie étaient de qualité ACS et n'ont pas été distillés avant leur utilisation. Ces solvants ont été évaporés à l'aide d'un évaporateur rotatif Laborota-4000-efficient (Heidolph) utilisé sous pression réduite (produite par une trompe d'eau). Les solvants utilisés lors des réactions ont été préalablement distillés sous atmosphère contrôlée d'azote. Les réactions se sont déroulées dans des ballons secs sous atmosphère d'azote (liquid Carbonic). Tous les réactifs chimiques et solvants employés lors des expériences ont été de grade HPLC.

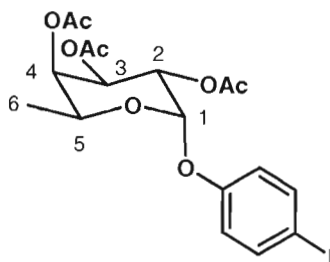
6.1 Modes opératoires et caractérisations

1,2,3,4-Tétra-*O*-acétyl- α -L-fucopyranose (**1**)²⁰⁴



Le L-fucose (5.00 g, 30.5 mmol) a été ajouté par petites doses à un mélange d'anhydride acétique (40 mL) et de pyridine (200 mL) refroidi à 0 °C. Le mélange réactionnel a été mis sous agitation et graduellement réchauffé à température pièce. La réaction est demeurée sous agitation durant toute une nuit et suivie par CCM (hexane/acétate d'éthyle 1:1) jusqu'à disparition du matériel de départ. Après achèvement de la réaction, le mélange réactionnel a été dilué avec du dichlorométhane puis lavé plusieurs fois avec du HCl 10%. La phase organique a été séchée sur sulfate de sodium (Na₂SO₄) puis concentrée sous pression réduite. Le produit brut obtenu sous forme d'huile a été cristallisé sous vide puis recristallisé avec de l'éthanol absolu pour l'obtention de cristaux blancs correspondant à l'anomère pur α du composé **1** dans un rendement de 77% (8.43 g, 25.3 mmol); p.f. 93-94 °C (lit. 93 °C);²⁰⁵ $[\alpha_D]^{20}$ (c = 1.0, CHCl₃) : -118.1 (lit.-116 c = 1.0, CHCl₃);²⁰⁵ RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 6.34 (1H, d, J_{1-2} = 2.3 Hz, H-1); 5.32-5.39 (3H, m, H-2, H-3, H-4); 4.28 (1H, q, J_{5-6} = 6.6Hz, H-5); 2.18, 2.15, 2.02, 2.01 (4 x 3H, 4 s, O₂CCH₃); 1.16 (3H, d, J_{6-5} = 6.6 Hz, H-6,6,6); RMN ¹³C (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 170.5, 170.2, 169.9, 169.1 (O₂CCH₃); 89.9 (C-1); 70.5, 67.8, 67.2 (C-2, C-3, C-4); 66.4 (C-5); 20.9, 20.7, 20.6, 20.6 (O₂CCH₃); 15.9 (C-6); SM (IES): m/z calculé pour C₁₄H₂₀NaO₉: 355.29; trouvé: 355.3 [M + Na⁺].

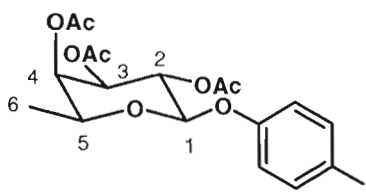
2,3,4-Tri-*O*-acétyl- α -L-fucopyranoside de *p*-iodophényle (**2**)²⁰⁶



Le α -L-fucose tétraacétylé **1** (199 mg, 0.60 mmol) a été dissous dans 4.0 mL de dichlorométhane sec avec du tamis moléculaire 4Å puis mis sous agitation à température pièce sous atmosphère d'azote avant l'ajout du *p*-iodophénol (198 mg, 0.90 mmol). La solution a été refroidie à 0 °C puis l'acide de Lewis trifluorure de bore diéthylérate (BF₃Et₂O) (265 µL, 2.1 mmol) a été ajouté goutte-à-goutte. Le mélange a ensuite été mis sous agitation à reflux et sous atmosphère d'azote sur une période de quatre heures et suivie par CCM (hexane/acétate d'éthyle 1/1) jusqu'à la disparition du matériel de départ. Le mélange réactionnel a par la suite été lavé deux fois avec 3.0 ml d'une solution saturée de bicarbonate de sodium (NaHCO₃) puis avec une solution aqueuse saturée de NaCl. La phase organique a été séchée sur sulfate de sodium (Na₂SO₄) puis concentrée sous pression réduite pour former une huile jaunâtre. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice employant un éluant hexane/acétate d'éthyle (80:20) pour permettre la séparation des anomères (α : β 4:1) et l'obtention du produit désiré **2** pur sous forme d'une huile incolore avec un rendement de 82% (242 mg, 0.49 mmol); $[\alpha_D]^{20}$ (c = 1.0, CHCl₃) : -158.5; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 7.74 (1H, dd, J = 1.4 Hz, J = 7.7 Hz, H-aromatique); 7.24 (1H, dt, J = 1.7 Hz, J = 8.2 Hz, H-aromatique); 7.03 (1H, dd, J = 1.1 Hz, J = 8.2 Hz, H-aromatique); 6.75 (1H, dt, J = 1.4 Hz, J = 8.0 Hz, H-aromatique); 5.78 (1H, d, J_{1-2} = 3.6 Hz, H-1); 5.64 (1H, dd, J_{3-4} = 3.3 Hz, J_{3-2} = 10.7 Hz, H-3); 5.37 (1H, dd, J_{4-5} = 1.1 Hz, J_{4-3} = 3.3 Hz, H-4); 5.21 (1H, dd, J_{2-1} = 3.6 Hz, J_{2-3} = 10.7 Hz, H-2); 4.27 (1H, dq, J_{5-4} = 1.1 Hz, J_{5-6} = 6.6 Hz, H-5); 2.15, 2.05, 2.00 (3 x 3H, 3 s, O₂CCH₃); 1.09 (3H, d, J_{6-5} = 6.6 Hz, H-

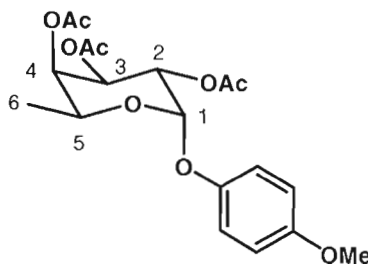
6,6,6); RMN ^{13}C (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 170.6, 170.4, 170.0 (O_2CCH_3); 155.4, 139.5, 129.6, 124.2, 114.7 (C-aromatiques); 95.6 (C-1); 86.9 (C-aromatique porteur d'un iode); 70.8, 68.1, 67.8 (C-2, C-3, C-4); 65.9 (C-5); 20.9, 20.7, 20.6 (O_2CCH_3); 15.8 (C-6); SM (IES): m/z calculé pour $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{INO}_8$: 510.30; trouvé: 510.2 $[\text{M} + \text{NH}_4^+]$.

2,3,4-Tri-*O*-acétyl- β -L-fucopyranoside de *p*-iodophényle (3)



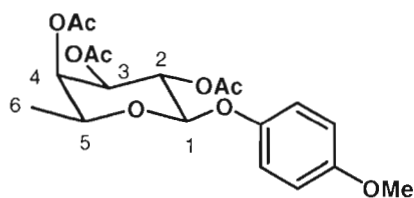
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 7.59 (2H, m, H-aromatique); 6.78 (2H, m, H-aromatique); 5.46 (1H, dd, $J_{2-1} = 8.0$ Hz, $J_{2-3} = 10.5$ Hz, H-2); 5.31 (1H, dd, $J_{4-5} = 1.1$ Hz, $J_{4-3} = 3.6$ Hz, H-4); 5.11 (1H, dd, $J_{3-4} = 3.6$ Hz, $J_{3-2} = 10.5$ Hz, H-3); 5.00 (1H, d, $J_{1-2} = 8.0$ Hz, H-1); 3.96 (1H, dq, $J_{5-4} = 1.1$ Hz, $J_{5-6} = 6.6$ Hz, H-5); 2.21, 2.06, 2.02 (3 x 3H, 3 s, O_2CCH_3); 1.28 (3H, d, $J_{6-5} = 6.6$ Hz, H-6,6,6); SM (IES): m/z calculé pour $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{INO}_8$: 510.30; trouvé: 510.2 $[\text{M} + \text{NH}_4^+]$.

2,3,4-Tri-*O*-acétyl- α -L-fucopyranoside de *p*-méthoxyphényle (4)



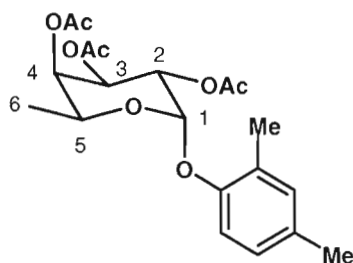
Le composé **4** a été synthétisé dans les conditions de *O*-glycosidation (voir composé **2**) en employant le *p*-méthoxyphénol. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice employant un éluant hexane/acétate d'éthyle (80:20) pour permettre la séparation des anomères (α : β 4:1) et l'obtention du produit désiré pur sous forme d'un solide blanc avec un rendement de 81% (195 mg, 0.49 mmol); p.f.: 126-127 °C ; $[\alpha_D]^{21}$ (c = 1.0, CHCl₃) : -179.2 ; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 7.03-6.95 (2H, m, H-aromatique); 6.79-6.84 (2H, m, H-aromatique); 5.62 (1H, d, J_{1-2} = 3.6 Hz, H-1); 5.56 (1H, dd, J_{3-4} = 3.3 Hz , J_{3-2} = 10.7 Hz, H-3); 5.36 (1H, dd, J_{4-5} = 1.1 Hz, J_{4-3} = 3.3 Hz, H-4); 5.25 (1H, dd, J_{2-1} = 3.6 Hz, J_{2-3} = 10.7 Hz, H-2); 4.31 (1H, dq, J_{5-4} = 1.1 Hz, J_{5-6} = 6.6 Hz, H-5); 3,77 (3H, s, OCH₃); 2.18, 2.07, 2.02 (3 x 3H, 3 s, O₂CCH₃); 1.13 (3H, d, J_{6-5} = 6.6 Hz, H-6,6,6); RMN ¹³C (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 170.5, 170.4, 170.0 (O₂CCH₃); 155.2, 150.6, 117.7, 114.6 (C-aromatiques); 95.7 (C-1); 71.0, 67.9, 67.9 (C-2, C-3, C-4); 65.2 (C-5); 55.6 (OCH₃); 20.7, 20.6, 20.6 (O₂CCH₃); 15.8 (C-6); SM (IES): m/z calculé pour C₁₉H₂₈NO₉: 414.43; trouvé: 414.4 [M + NH₄⁺].

2,3,4-Tri-*O*-acétyl- β -L-fucopyranoside de *p*-méthoxyphényle (5)



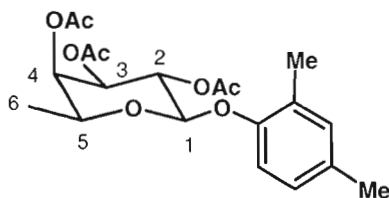
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 6.97 (2H, m, H-aromatiques); 6.83 (2H, m, H-aromatiques); 5.44 (1H, dd, J_{2-1} = 8.0 Hz, J_{2-3} = 10.5 Hz, H-2); 5.29 (1H, dd, J_{4-5} = 1.1 Hz, J_{4-3} = 3.3 Hz, H-4); 5.09 (1H, dd, J_{3-4} = 3.3 Hz , J_{3-2} = 10.5 Hz, H-3); 4.92 (1H, d, J_{1-2} = 8.0 Hz, H-1); 3.91 (1H, dq, J_{5-4} = 1.1 Hz, J_{5-6} = 6.3 Hz, H-5); 3,78 (3H, s, OCH₃); 2.21, 2.08, 2.02 (3 x 3H, 3 s, O₂CCH₃); 1.28 (3H, d, J_{6-5} = 6.3 Hz, H-6,6,6); SM (IES): m/z calculé pour C₁₉H₂₈NO₉: 414.43; trouvé: 414.4 [M + NH₄⁺].

2,3,4-Tri-*O*-acétyl- α -L-fucopyranoside de *o,p*-diméthylphényle (6)



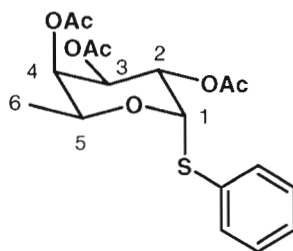
Le composé **6** a été synthétisé dans les conditions de *O*-glycosidation (voir composé **2**) en employant l'*o,p*-diméthylphénol. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice employant un éluant hexane/acétate d'éthyle (85:15) pour permettre la séparation des anomères (α : β 3:1) et l'obtention du produit désiré pur sous forme d'une huile incolore avec un rendement de 88% (208 mg, 0.53 mmol); $[\alpha_D]^{22}$ ($c = 0.9$, CHCl_3) : -120.5 ; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 7.03 (1H, d, $J = 8.2$ Hz, H-aromatique); 6.86 (1H, d, $J = 2.5$ Hz, H-aromatique); 6.80 (1H, dd, $J = 2.5$ Hz, $J = 8.2$ Hz, H-aromatique); 5.70 (1H, d, $J_{1,2} = 3.6$ Hz, H-1); 5.58 (1H, dd, $J_{3,4} = 3.3$ Hz, $J_{3,2} = 11.0$ Hz, H-3); 5.36 (1H, dd, $J_{4,5} = 1.1$ Hz, $J_{4,3} = 3.3$ Hz, H-4); 5.27 (1H, dd, $J_{2,1} = 3.6$ Hz, $J_{2,3} = 11.0$ Hz, H-2); 4.29 (1H, dq, $J_{5,4} = 1.1$ Hz, $J_{5,6} = 6.6$ Hz, H-5); 2.23, 2.20 (2 x 3H, 2 s, CH_3 -aromatique); 2.19, 2.06, 2.02 (3 x 3H, 3 s, O_2CCH_3); 1.13 (3H, d, $J_{6,5} = 6.6$ Hz, H-6,6,6); RMN ^{13}C (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 170.5, 170.4, 170.0 (O_2CCH_3); 154.6, 137.9, 130.7, 130.4, 117.8, 113.4 (C-aromatiques); 94.8 (C-1); 71.0, 67.9, 67.8 (C-2, C-3, C-4); 65.1 (C-5); 20.7, 20.6, 20.6 (O_2CCH_3); 19.9, 18.8 (CH_3 -aromatique); 15.8 (C-6); SM (IES): m/z calculé pour $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{NO}_8$: 412.45; trouvé: 412.5 $[\text{M} + \text{NH}_4^+]$.

2,3,4-Tri-*O*-acétyl- β -L-fucopyranoside de 2,4-diméthylphényle (7)



RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 7.04 (1H, d, $J = 8.2$ Hz, H-aromatique); 6.81 (1H, d, $J = 2.5$ Hz, H-aromatique); 6.76 (1H, d, $J = 2.5$ Hz, $J = 8.2$ Hz, H-aromatique); 5.45 (1H, dd, $J_{2-1} = 8.0$ Hz, $J_{2-3} = 10.4$ Hz, H-2); 5.30 (1H, dd, $J_{4-5} = 1.0$ Hz, $J_{4-3} = 3.3$ Hz, H-4); 5.10 (1H, dd, $J_{3-4} = 3.3$ Hz, $J_{3-2} = 10.4$ Hz, H-3); 4.99 (1H, d, $J_{1-2} = 8.0$ Hz, H-1); 3.94 (1H, dq, $J_{5-4} = 1.0$ Hz, $J_{5-6} = 6.6$ Hz, H-5); 2.23, 2.21 (2 x 3H, 2 s, CH_3 -aromatique); 2.06, 2.05, 2.02 (3 x 3H, 3 s, O_2CCH_3); 1.28 (3H, d, $J_{6-5} = 6.6$ Hz, H-6,6,6); SM (IES): m/z calculé pour $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{NO}_8$: 412.45; trouvé: 412.5 $[\text{M} + \text{NH}_4^+]$.

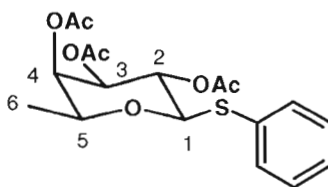
2,3,4-Tri-*O*-acétyl-1-thio- α -L-fucopyranoside de phényle (8)²⁰⁷



Le α -L-fucose tétraacétylé **1** (299 mg, 0.9 mmol) a été dissous dans 3.0 mL de dichlorométhane sec (0.3 M). La solution a été refroidie à 0 °C avant l'ajout du thiophénol (190 μL , 1.8 mmol) et l'ajout de l'acide de Lewis trifluorure de bore diéthyléthérate ($\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$) (290 μL , 1.1 mmol) goutte-à-goutte. La solution a ensuite été mise sous agitation et sous atmosphère d'azote durant deux heures, en laissant remonter la température jusqu'à température ambiante (CCM hexane/acétate d'éthyle 1/1). Le

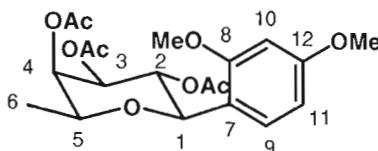
mélange réactionnel a par la suite été lavé deux fois avec 3.0 ml d'une solution saturée de bicarbonate de sodium (NaHCO_3) puis avec de l'eau. La phase organique a été séchée sur sulfate de sodium (Na_2SO_4) puis concentrée sous pression réduite pour former une huile jaunâtre. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice employant un éluant hexane/acétate d'éthyle (70:30) pour permettre de séparer l'anomère α (246 mg) de l'anomère β (93.2 mg). Tous deux se présentent sous forme d'huile et sont obtenus avec des rendements respectifs de 71% et 27 %; $[\alpha_D]^{33}$ ($c = 0.11$, CHCl_3): -246.5 (litt.²⁰⁸ $[\alpha_D]^{33}$ ($c = 0.47$, CHCl_3); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 7.40-7.18 (5H, 2m, H-aromatiques); 5.88 (1H, d, $J_{1-2} = 5.0$ Hz, H-1); 5.33-5.26 (2H, m, H-2, H-4); 5.23 (1H, dd, $J_{3-4} = 3.0$ Hz, $J_{3-2} = 11.3$ Hz, H-3); 4.56 (1H, dq, $J_{5-4} = 1.1$ Hz, $J_{5-6} = 6.6$ Hz, H-5); 2.11, 2.04, 1.96 (3 x 3H, 3 s, O_2CCH_3); 1.08 (3H, d, $J_{6-5} = 6.6$ Hz, H-6,6,6); RMN ^{13}C (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 170.4, 170.1, 169.8 (O_2CCH_3); 133.2, 131.7, 129.0, 127.4 (C-aromatiques); 85.5 (C-1); 70.8, 68.6, 68.1 (C-2, C-3, C-4); 65.5 (C-5); 20.8, 20.6, 20.5 (O_2CCH_3); 15.8 (C-6).

2,3,4-Tri-*O*-acétyl-1-thio- β -L-fucopyranoside de phényle (9)



RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 7.49-7.30 (5H, 2m, H-aromatiques); 5.28 (1H, dd, $J_{4-5} = 1.0$ Hz, $J_{4-3} = 3.5$ Hz, H-4); 5.23 (1H, dd, $J_{2-1} = 3.9$ Hz, $J_{2-3} = 10.1$ Hz, H-2); 5.05 (1H, dd, $J_{3-4} = 3.5$ Hz, $J_{3-2} = 10.1$ Hz, H-3); 4.71 (1H, d, $J_{1-2} = 9.9$ Hz, H-1); 3.86 (1H, m, H-5); 2.16, 2.10, 1.99 (3 x 3H, 3 s, O_2CCH_3); 1.23 (3H, d, $J_{6-5} = 6.6$ Hz, H-6,6,6).

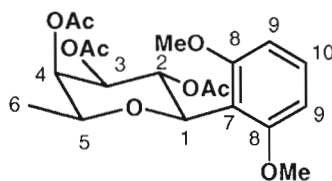
2-(2,3,4-Tri-*O*-acétyl- α -L-fucopyranosyl)-*m,m*-diméthoxybenzène (**10**)²⁰⁹



Le α -L-fucose tétraacétylé **1** (332 mg, 1.0 mmol) a été dissous dans 5.0 mL de dichlorométhane (CH_2Cl_2) sec puis mis sous agitation à la température de la pièce avant l'ajout du diméthoxybenzène (290 μL , 2.0 mmol). La solution a été refroidie à 0 °C puis une solution 1 M (3.0 mL) de tétrachlorure d'étain (SnCl_4) dans le CH_2Cl_2 a été ajoutée goutte-à-goutte sous atmosphère d'azote. Le mélange réactionnel a ensuite été mis sous agitation durant 4 h à température ambiante. Une fois la réaction complétée (CCM), une solution aqueuse de NaHCO_3 a été ajoutée puis agitée durant 20 minutes. Le matériel inorganique a été filtré sur Celite^R et le filtrat a été extrait plusieurs fois avec du CH_2Cl_2 (5.0 mL). La phase organique de CH_2Cl_2 a été lavée avec une solution aqueuse saturée de NaCl, séchée sur sulfate de sodium (Na_2SO_4) puis concentrée sous pression réduite pour former une huile jaunâtre. Le produit brut obtenu majoritairement sous forme de deux régioisomères β (1:4) en faveur du composé **10**, a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice employant un gradient d'éluant hexane/acétate d'éthyle (75:25) pour permettre la séparation des régioisomères et l'obtention des produits **10** et **11** pur sous forme d'huiles incolores avec un rendement global de 69% (283 g, 0.69 mmol); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 7.22 (1H, t, J = 8.4 Hz, H-aromatique); 6.53 (2H, dd, J = 8.4 Hz, J = 18.4 Hz, H-aromatiques); 6.15 (1H, dd, $J_{2,3}$ = 10.0 Hz, $J_{2,1}$ = 10.0 Hz, H-2); 5.34 (1H, dd, $J_{4,5}$ = 1.1 Hz, $J_{4,3}$ = 3.4 Hz, H-4); 5.15 (1H, dd, $J_{3,4}$ = 3.4 Hz, $J_{3,2}$ = 10.0 Hz, H-3); 5.07 (1H, d, J = 10.0 Hz, H-1); 3.91 (1H, dq, $J_{5,4}$ = 1.1 Hz, $J_{5,6}$ = 6.6 Hz, H-5); 3.91, 3.81 (2 x 3H, 2 s, OCH_3 -aromatique); 2.24, 2.01, 1.71 (3 x 3H, 3 s, O_2CCH_3); 1.23 (3H, d, $J_{6,5}$ = 6.6 Hz, H-6,6,6); RMN ^{13}C (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 170.8, 170.4, 169.5 (O_2CCH_3); 158.8, 158.7 (C-10-11); 130.3 (C-7); 118.8 (C-12);

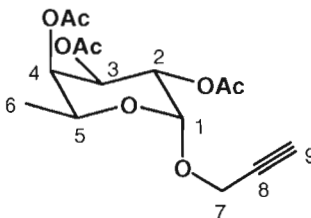
105.6, 103.7 (C-8, C-9); 73.5, 73.1, 71.9, 71.4 (C-1, C-2, C-3, C-4); 67.3 (C-5); 56.2, 56.0 (2 x CH₃); 20.8, 20.7, 20.5 (O₂CCH₃); 16.8 (C-6).

2-(2,3,4-Tri-*O*-acétyl- α -L-fucopyranosyl)-*o,p*-diméthoxybenzène (11)



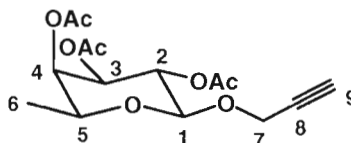
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 7.38 (1H, d, J = 8.5 Hz, H-aromatique); 6.51 (1H, dd, J = 2.4 Hz, J = 8.5 Hz, H-aromatique); 6.41 (1H, d, J = 2.4 Hz, H-aromatique); 5.48 (1H, dd, $J_{2,3}$ = 10.1 Hz, $J_{2,1}$ = 9.9 Hz, H-2); 5.35 (1H, dd, $J_{4,5}$ = 1.0 Hz, $J_{4,3}$ = 3.4 Hz, H-4); 5.20 (1H, dd, $J_{3,4}$ = 3.4 Hz, $J_{3,2}$ = 10.1 Hz, H-3); 4.83 (1H, d, $J_{1,2}$ = 9.9 Hz, H-1); 3.95 (1H, dq, $J_{5,4}$ = 1.0 Hz, $J_{5,6}$ = 6.4 Hz, H-5); 3.81, 3.80 (2 x 3H, 2 s, OCH₃-aromatique); 2.23, 1.99, 1.78 (3 x 3H, 3 s, O₂CCH₃); 1.21 (3H, d, $J_{6,5}$ = 6.4 Hz, H-6,6,6); RMN ¹³C (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 170.8, 170.3, 169.3 (O₂CCH₃); 160.9 (C-8); 158.9 (C-12); 129.3 (C-9); 117.8 (C-7); 104.8 (C-11); 98.4 (C-10); 73.2, 73.0, 71.2, (C-2, C-3, C-4); 69.6 (C-1); 60.3 (C-5); 55.5, 55.2 (2 x CH₃); 20.7, 20.7, 20.5 (O₂CCH₃); 16.6 (C-6).

2,3,4-Tri-*O*-acétyl- α -L-fucopyranoside de prop-2-ynyle (12)



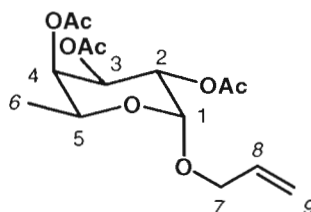
Le α -L-fucose tétraacétylé **1** (332 mg, 1.0 mmol) a été dissous dans 4.0 mL de dichlorométhane sec avec du tamis moléculaire 4 Å puis mis sous agitation à température pièce sous atmosphère d'azote avant l'ajout de l'alcool propargylique (2.0 mmol). La solution a été refroidie à 0 °C puis l'acide de Lewis trifluorure de bore diéthylétérate ($\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$) (315 μL , 2.5 mmol) a été ajouté goutte-à-goutte. Le mélange a ensuite été mis sous agitation à reflux et sous atmosphère d'azote sur une période de cinq heures et suivie par CCM (hexane/acétate d'éthyle 1:1) jusqu'à la disparition du matériel de départ. Le mélange réactionnel a par la suite été lavé deux fois avec 3.0 ml d'une solution saturée de bicarbonate de sodium (NaHCO_3) puis avec une solution aqueuse saturée de NaCl. La phase organique a été séchée sur sulfate de sodium (Na_2SO_4) puis concentrée sous pression réduite pour former une huile jaunâtre. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice employant un éluant hexane/acétate d'éthyle (70:30) pour permettre la séparation des anomères (α : β 5:1) et l'obtention du produit désiré **12** pur sous forme d'un solide blanc avec un rendement de 89% (292 mg, 0.89 mmol); p.f : 58-59 °C; $[\alpha_D]^{22}$ (c = 1.0, CHCl_3) : -143.5; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 5.34 (1H, dd, $J_{3-4} = 3.3$ Hz, $J_{3-2} = 10.7$ Hz, H-3); 5.28 (1H, dd, $J_{4-5} = 1.1$ Hz, $J_{4-3} = 3.3$ Hz, H-4); 5.23 (1H, d, $J_{1-2} = 3.6$ Hz, H-1); 5.14 (1H, dd, $J_{2-1} = 3.6$ Hz, $J_{2-3} = 10.7$ Hz, H-2); 4.24 (1H, d, $J = 2.5$ Hz, H-9); 4.18 (1H, dq, $J_{5-4} = 1.1$ Hz, $J_{5-6} = 6.6$ Hz, H-5); 2.43 (2H, t, $J = 2.5$ Hz, H-7,7'); 2.15, 2.07, 1.97 (3 x 3H, 3 s, O_2CCH_3); 1.13 (3H, d, $J_{6-5} = 6.6$ Hz, H-6,6,6); RMN ^{13}C (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 170.2, 170.4, 169.8 (O_2CCH_3); 94.9 (C-1); 78.5 74.8 (C-alcyne); 70.9, 67.7, 67.6, 64.8 (C-2, C-3, C-4, C-5); 55.1 (C-7); 20.6, 20.5, 20.5 (O_2CCH_3); 15.6 (C-6); SM (IES): m/z calculé pour $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{NaO}_8$: 351.30; trouvé: 351.3 $[\text{M} + \text{Na}^+]$.

2,3,4-Tri-*O*-acétyl- β -L-fucopyranoside de prop-2-ynyle (13)



RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 5.25 (1H, dd, $J_{4-5} = 1.1$ Hz, $J_{4-3} = 3.3$ Hz, H-4); 5.20 (1H, dd, $J_{2-1} = 8.0$ Hz, $J_{2-3} = 10.5$ Hz, H-2); 5.06 (1H, dd, $J_{3-4} = 3.3$ Hz, $J_{3-2} = 10.5$ Hz, H-3); 4.72 (1H, d, $J_{1-2} = 8.0$ Hz, H-1); 4.39 (1H, dd, $J = 1.0$ Hz, $J = 2.5$ Hz, H-9); 3.84 (1H, dq, $J_{5-4} = 1.1$ Hz, $J_{5-6} = 6.6$ Hz, H-5); 2.45 (2H, dt, $J = 1.0$ Hz, $J = 2.5$ Hz, H-7,7'); 2.18, 2.07, 1.99 (3 x 3H, 3 s, O_2CCH_3); 1.24 (3H, d, $J_{6-5} = 6.6$ Hz, H-6,6,6); SM (IES): m/z calculé pour $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{NaO}_8$: 351.30; trouvé: 351.3 $[\text{M} + \text{Na}^+]$.

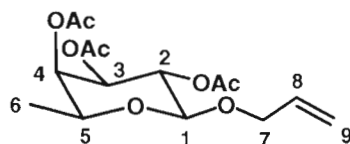
2,3,4-Tri-*O*-acétyl- α -L-fucopyranoside d'allyle (14)



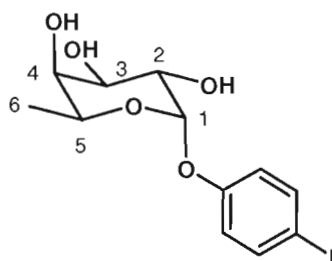
Le composé **14** a été synthétisé dans les conditions de réaction de *O*-glycosidation (voir composé **12**) en présence d'alcool allylique. Le produit brut (α : β 4:1) a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice employant l'éluant hexane/acétate d'éthyle (75:25) pour permettre l'obtention du produit désiré pur sous forme d'huile avec un rendement de 90% (178 mg, 0.54 mmol); $[\alpha_D]^{23}$ ($c = 1.0$, CHCl_3) : -78.3; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 5.85 (1H, m, H-8); 5.37 (1H, dd, $J_{3-4} = 3.3$ Hz, $J_{3-2} = 10.7$ Hz, H-3); 5.28 (1H, ddd, $J = 1.6$ Hz, $J = 3.2$ Hz, $J = 17.2$ Hz, H-7); 5.28 (1H, dd, $J_{4-5} = 1.1$ Hz, $J_{4-3} = 3.3$ Hz, H-4); 5.19 (1H, ddd, $J_{\text{vic}} = 1.4$ Hz, $J = 2.7$ Hz, $J = 10.4$ Hz, H-7');

5.12 (1H, dd, $J_{2-1} = 3.7$ Hz, $J_{2-3} = 10.7$ Hz, H-2); 5.07 (1H, d, $J_{1-2} = 3.7$ Hz, H-1); 4.16 (2H, m, H-5, H-9); 3.98 (1H, tdd, $J_{vic} = 1.3$ Hz, $J_{cis} = 6.0$ Hz, $J_{trans} = 13.2$, H-9'); 2.15, 2.06, 1.97 (3 x 3H, 3 s, O_2CCH_3); 1.12 (3H, d, $J_{6-5} = 6.6$ Hz, H-6,6,6); RMN ^{13}C (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 170.6, 170.4, 170.0 (O_2CCH_3); 133.4 (C-8); 117.6 (C-9); 95.2 (C-1); 71.1, 68.5, 68.1, 68.0 (C-2, C-3, C-4, C-7); 64.4 (C-5); 20.7, 20.6, 20.6 (O_2CCH_3); 15.7 (C-6); SM (IES): m/z calculé pour $C_{16}H_{26}NaO_8$: 396.36; trouvé: 396.4 $[M + Na^+]$.

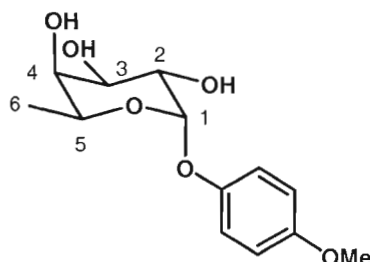
2,3,4-Tri-*O*-acétyl- β -L-fucopyranoside d'allyle (15)



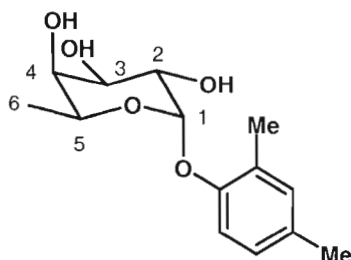
RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 5.86 (1H, m, H-8); 5.28 (1H, ddd, $J = 1.7$ Hz, $J = 3.3$ Hz, $J = 17.3$ Hz, H-7); 5.24 (1H, dd, $J_{4-5} = 1.0$ Hz, $J_{4-3} = 3.5$ Hz, H-4); 5.20 (1H, ddd, $J_{vic} = 1.4$ Hz, $J = 3.0$ Hz, $J = 10.5$ Hz, H-7'); 5.21 (1H, dd, $J_{2-1} = 8.0$ Hz, $J_{2-3} = 10.4$ Hz, H-2); 5.02 (1H, dd, $J_{3-4} = 3.5$ Hz, $J_{3-2} = 10.4$ Hz, H-3); 4.50 (1H, d, $J_{1-2} = 8.0$ Hz, H-1); 4.37 (1H, tdd, $J_{vic} = 1.6$ Hz, $J_{cis} = 4.8$ Hz, $J_{trans} = 13.3$, H-9); 4.10 (1H, tdd, $J_{vic} = 1.4$ Hz, $J_{cis} = 6.0$ Hz, $J_{trans} = 13.3$, H-9'); 3.80 (1H, dq, $J_{5-4} = 1.0$ Hz, $J_{5-6} = 6.4$ Hz, H-5); 2.18, 2.06, 1.99 (3 x 3H, 3 s, O_2CCH_3); 1.24 (3H, d, $J_{6-5} = 6.4$ Hz, H-6,6,6); SM (IES): m/z calculé pour $C_{16}H_{26}NaO_8$: 396.36; trouvé: 396.4 $[M + Na^+]$.

α -L-Fucopyranoside de *p*-iodophényle (16)

Le composé **2** (70.1 mg, 0.14 mmol) a été dissous dans le méthanol. Une quantité catalytique (généralement 0.1 équivalent) de méthanolate provenant d'une solution à 0,1 M de méthanolate de sodium dans le méthanol a été ajoutée pour l'obtention d'un pH 8.0. Le mélange a été mis sous agitation à température ambiante durant 1-3 heures. Lorsque la réaction fut complétée (observée par CCM), la solution a été neutralisée par une résine H^+ (amberlyst IR120), filtrée puis concentrée. Le produit a ensuite été recristallisé dans l'EtOH 100% pour l'obtention cristaux incolores avec un rendement de 87% (42.6 mg, 0.12 mmol); p.f : 216-218 °C; $[\alpha_D]^{20}$ ($c = 1.0$, CH_3OH) : -142.9; RMN 1H (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ (ppm) : 7.58 (2H, m, H-aromatique); 6.86 (2H, m, H-aromatique); 5.35 (1H, d, $J_{1-2} = 3.6$ Hz, H-1); 3.82 (1H, dq, $J_{5-4} = 1.0$ Hz, $J_{5-6} = 6.5$ Hz, H-5); 3.74 (1H, dd, $J_{4-5} = 1.4$ Hz, $J_{4-3} = 3.3$ Hz, H-4); 3.55-3.40 (6H, m, H-2, H-3, H-4, 3 x OH); 1.03 (3H, d, $J_{6-5} = 6.5$ Hz, H-6,6,6); RMN ^{13}C (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ (ppm) : 157.2 (C-aromatique); 138.0 (2 x C-aromatique); 119.4 (2 x C-aromatique); 98.1 (C-1); 84.5 (C-aromatique); 71.3, 69.4, 67.5, 67.3 (C-2, C-3, C-4, C-5); 16.5 (C-6); SM (IES): m/z calculé pour $C_{12}H_{19}NO_5$: 384.19; trouvé: 384.2 $[M + NH_4^+]$.

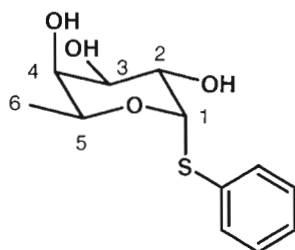
α -L-Fucopyranoside de *p*-méthoxyphényle (17)

Le composé **4** (88.6 mg, 0.22 mmol) a été déprotégé dans les conditions classiques de Zemplen (voir composé **16**) puis purifié par trituration pour l'obtention d'un solide blanc avec un rendement de 93% (56.2 mg, 0.20 mmol); p.f : 173-175 °C; $[\alpha_D]$ ($c = 1.0$, DMSO) : -126.1; RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ (ppm) : 7.03 (2H, m, H-aromatique); 6.83 (2H, m, H-aromatique); 5.30 (1H, d, $J_{1-2} = 3.6$ Hz, H-1); 4.09 (1H, dq, $J_{5-4} = 1.1$ Hz, $J_{5-6} = 6.6$ Hz, H-5); 3.93 (1H, dd, $J_{3-4} = 3.3$ Hz, $J_{3-2} = 10.2$ Hz, H-3); 3.86 (1H, dd, $J_{2-1} = 3.6$ Hz, $J_{2-3} = 10.2$ Hz, H-2); 3.72 (1H, dd, $J_{4-5} = 1.1$ Hz, $J_{4-3} = 3.3$ Hz, H-4); 1.28 (3H, s, OCH_3); 1.19 (3H, d, $J_{6-5} = 6.6$ Hz, H-6,6,6); RMN ^{13}C (300 MHz, CD_3OD) δ (ppm) : 156.3, 151.4, 119.5, 115.6, (C-aromatiques); 100.5 (C-1); 73.6 (C-2); 71.6 (C-4); 69.9 (C-3); 68.4 (C-5); 56.1 (OCH_3); 16.7 (C-6); SM (IES): m/z calculé pour $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{NO}_6$: 288.32; trouvé: 288.4 $[\text{M} + \text{NH}_4^+]$.

 α -L-Fucopyranoside de 2,4-diméthylphényle (18)

Le composé **6** (105 mg, 0.27 mmol) a été déprotégé dans les conditions classiques de Zemplén (voir composé **16**) puis purifié par recristallisation dans l'EtOH 100% pour l'obtention d'aiguilles incolores avec un rendement de 95% (67.9 mg, 0.25 mmol); p.f : 163-164 °C; $[\alpha_D]$ (c = 1.0, CH₃OH) : -177.6; RMN ¹H (300 MHz, D₂O) δ (ppm) : 7.04 (1H, d, J = 8.2 Hz, H-aromatique); 6.84 (1H, d, J = 2.5 Hz, H-aromatique); 6.76 (1H, d, J = 2.5 Hz, J = 8.2 Hz, H-aromatique); 5.43 (1H, d, J_{1-2} = 3.9 Hz, H-1); 4.09 (1H, dq, J_{5-4} = 1.1 Hz, J_{5-6} = 6.6 Hz, H-5); 3.94 (1H, dd, J_{3-4} = 3.3 Hz, J_{3-2} = 10.2 Hz, H-3); 3.80 (1H, dd, J_{2-1} = 3.9 Hz, J_{2-3} = 10.2 Hz, H-2); 3.73 (1H, dd, J_{4-5} = 1.1 Hz, J_{4-3} = 3.3 Hz, H-4); 2.11, 2.08 (2 x 3H, 2 s, CH₃-aromatique); 1.02 (3H, d, J_{6-5} = 6.6 Hz, H-6,6,6); RMN ¹³C (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) : 155.3, 137.1, 130.1, 129.1, 118.2, 113.9 (C-aromatiques); 98.2 (C-1); 71.4, 69.5, 67.7 (C-2, C-3, C-4); 66.9 (C-5); 19.6, 18.5 (CH₃-aromatique); 16.5 (C-6); SM (IES): m/z calculé pour C₁₄H₂₄NO₅: 286.34; trouvé: 286.4 [M + NH₄⁺].

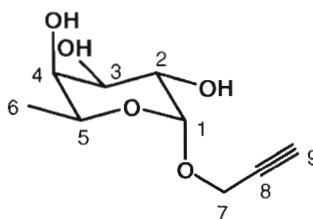
1-Thio- α -L-fucopyranoside de phényle (**19**)



Le composé **8** (76.8 mg, 0.20 mmol) a été déprotégé dans les conditions classiques de Zemplén (voir composé **16**) puis purifié par recristallisation dans l'EtOH 100% pour l'obtention de cristaux blancs avec 99% de rendement (51.0 mg, 0.20 mmol); p.f : 156-158 °C; $[\alpha_D]$ (c = 1.0, CH₃OH) : -357.9; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃/CD₃OD) δ (ppm) : 7.34-7.07 (5H, m, H-aromatiques); 5.43 (1H, d, J_{1-2} = 5.5 Hz, H-1); 5.29 (1H, q, J_{5-6} =

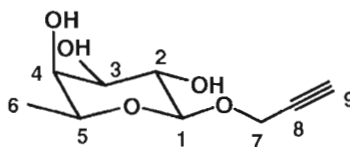
6.6 Hz, H-5); 3.95 (1H, dd, $J_{2,1} = 5.5$ Hz, H-2); 3.60 (1H, m, H-4); 3.52 (1H, dd, $J_{3,4} = 3.3$ Hz, $J_{3,2} = 10.2$ Hz, H-3); 1.09 (3H, d, $J_{6,5} = 6.6$ Hz, H-6,6,6); RMN ^{13}C (300 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$) δ (ppm) : 131.5, 128.7, 126.9, 118.4 (C-aromatiques); 89.8.8 (C-1); 71.6, 71.3, 68.4 (C-2, C-3, C-4); 67.2 (C-5); 15.8 (C-6); SM (IES): m/z calculé pour $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{NaO}_4\text{S}$: 279.31; trouvé: 279.3 $[\text{M} + \text{Na}^+]$.

α -L-Fucopyranoside de prop-2-ynyle (20)



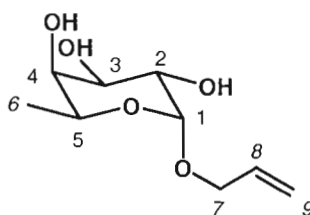
Le composé **12** (123 mg, 0.37 mmol) a été déprotégé dans les conditions classiques de Zemplén (voir composé **16**) pour l'obtention d'un solide blanc avec 83% de rendement (62.9 mg, 0.31 mmol); p.f : 141-143 °C; RMN ^1H (300 MHz, D_2O) δ (ppm) : 4.85 (1H, d, $J_{1,2} = 3.2$ Hz, H-1); 4.12 (2H, d, $J = 2.3$ Hz, H-7,7'); 3.92 (1H, q, $J_{5,6} = 6.5$ Hz, H-5); 3.64-3.62 (3H, m, H-2, H-3, H-4); 2.71 (1H, t, $J = 2.3$ Hz, H-9); 1.02 (3H, d, $J_{6,5} = 6.5$ Hz, H-6,6,6); RMN ^{13}C (300 MHz, $\text{D}_2\text{O}/\text{acétone-d}_6$) δ (ppm) : 97.5 (C-1); 79.0 (C-8), 75.7 (C-9); 71.6, 69.3, 67.6, 67.0 (C-2, C-3, C-4, C-5); 55.1 (C-7); 15.2 (C-6); SM (IES): m/z calculé pour $\text{C}_9\text{H}_{18}\text{NO}_5$: 220.24; trouvé: 220.3 $[\text{M} + \text{NH}_4^+]$.

β -L-Fucopyranoside de prop-2-ynyle (21)



Le composé **13** (104 mg, 0.32 mmol) a été déprotégé dans les conditions classiques de Zemplén (voir composé **4**) pour l'obtention d'une huile avec 81% de rendement (51.9 mg, 0.26 mmol); $[\alpha_D]^{22}$ (c = 0.5, CH₃OH) : +6; RMN ¹H (300 MHz, D₂O) δ (ppm) : 4.43 (1H, d, J_{1-2} = 7.9 Hz, H-1); 4.12 (2H, m, H-7,7'); 3.70 (2H, m, H-5, H-2); 3.54 (1H, dd, J_{3-4} = 2.5 Hz, J_{3-2} = 9.7 Hz, H-3); 3.63 (1H, bs, H-4); 2.79 (1H, m, H-9); 1.14 (3H, d, J_{6-5} = 6.4 Hz, H-6,6,6); RMN ¹³C (300 MHz, D₂O/acétone-d₆) δ (ppm) : 101.2 (C-1); 96.4 (C-8), 76.3 (C-9); 73.0, 71.4, 71.2, 70.5 (C-2, C-3, C-4, C-5); 56.7 (C-7); 15.4 (C-6); SM (IES): m/z calculé pour C₉H₁₈NO₅: 220.24; trouvé: 220.3 [M + NH₄⁺].

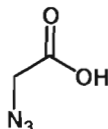
α -L-Fucopyranoside d'allyle (22**)²¹⁰**



De la résine Amberlite 15 (résine échangeuse d'ion H⁺) a été ajoutée à une suspension de L-fucose (400 mg, 2.5 mmol) dans l'alcool allylique (12 mL). La solution a été agitée à température pièce sous atmosphère d'azote durant 12 heures. Le mélange réactionnel a ensuite neutralisé avec de la triéthylamine (Et₃N), filtré sur Celite^R, puis concentré pour former un solide blanc dans un rendement de 68% (346 mg, 1.7 mmol); p.f : 132-134 °C; $[\alpha_D]^{21}$ (c = 1.0, CH₃OH) : -130.5; RMN ¹H (300 MHz, D₂O) δ (ppm) : 5.85 (1H, m, H-8); 5.25 (1H, m, H-9-trans); 5.14 (1H, m, H-9-cis); 4.80 (1H, d, J_{1-2} = 4.0 Hz, H-1); 4.10 (1H, m, H-7); 3.98 (1H, dq, J_{5-4} = 1.1 Hz, J_{5-6} = 6.5 Hz, H-5); 3.95 (1H, m, H-7'); 3.73 (1H, dd, J_{3-4} = 3.5 Hz, J_{3-2} = 10.5 Hz, H-3); 3.67-3.64 (2H, m, H-2, H-4); 1.08 (3H, d, J_{6-5} = 6.5 Hz, H-6,6,6); RMN ¹³C (300 MHz, D₂O/acetone-d₆) δ (ppm): 135.3 (C-8);

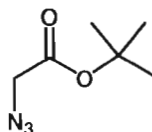
117.5 (C-9); 75.4 (C-1); 71.9, 70.0, 68.2, 68.1 (C-2, C-3, C-4, C-7); 67.0 (C-5); 15.6 (C-6); SM (IES): m/z calculé pour $C_{10}H_{20}NaO_5$: 243.25; trouvé: 243.3 $[M + Na^+]$.

Acide 2-azidoacétique (24)²¹¹



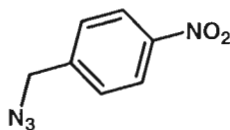
Un mélange 1:2 de bromure d'acide acétique (320 mg, 2.3 mmol) et d'azoture de sodium (300 mg, 4.6 mmol) a été mis sous agitation dans un bain de glace durant 24 heures et acidifié par la suite avec du HCl aqueux (1:1) jusqu'à l'obtention d'un pH = 5. Le produit **24** brut a été ensuite extrait avec de l'oxyde de diéthyle et séché sur sulfate de sodium (Na_2SO_4) puis concentrée avec précaution sous pression réduite pour former une huile jaunâtre avec un rendement de 56% (130 mg, 1.3 mmol). Des précautions de routine ont été prises lors de la synthèse des dérivés azoture afin de minimiser les risques d'explosion et ce, à chaque étape de leur préparation ainsi que lors de leur manipulation; RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 10.3 (1H, s, COOH); 4.00 (2H, s, CH_2); RMN ^{13}C (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 170.9 (COOH); 50.0 (CH_2); IRTF : 2117 cm^{-1} (fo, vibration N_3), 1421, 1285 (l, bande C-O).

tert-butyl de 2-azidoacétate (25)



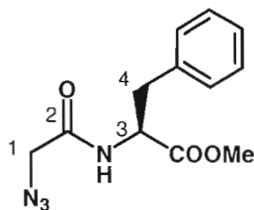
L'azoture **25** (224 mg, 1.4 mmol) a été synthétisé dans les mêmes conditions de substitution nucléophile que le composé **24** et ce, avec un rendement de 62%; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 2.51 (2H, bs, CH_2) 1.50, 1.49, 1.48 (3 x 3H, 3 s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ; RMN ^{13}C (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 162.3 (COOH); 59.1 (CH_2); 28.0 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_3$); 24.2, 19.8, 13.7 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_3$); IRTF : 2110 cm^{-1} (fo, vibration N_3).

Azoture de 2-*p*-nitrobenzyle (**26**)



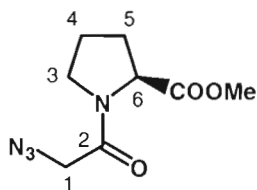
Le bromure de *p*-nitrobenzyle (1.0 g, 5.00 mmol) a été dissous dans un mélange (1:1) 8.0 mL d'eau distillée et de benzène. L'azoture de sodium (1.04 g, 15.0 mmol) a ensuite été ajouté puis le mélange a été chauffé à reflux durant une nuit. Lorsque la réaction fut complétée (observée par CCM), le produit brut a été extrait avec du dichlorométhane, séché sur sulfate de sodium (Na_2SO_4) puis concentré sous pression réduite pour former une huile jaunâtre avec un rendement de 96% (853 mg, 4.8 mmol); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 8.22 (2H, m, H-aromatiques); 7.50 (2H, m, H-aromatiques); 4.51 (2H, bs, CH_2); RMN ^{13}C (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 147.8 (C-14); 130.3 (C-12,12'); 126.2 (C-13,13'); 126.5 (C-11); 59.4 (C-7); IRTF : 2096 cm^{-1} (fo, bande azoture).

2-Azidoacétyl-L-phénylalanine méthyle ester (27)



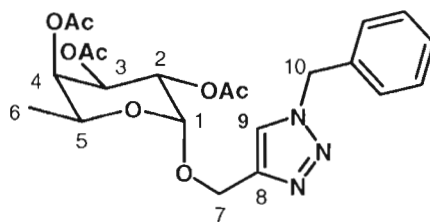
La L-phénylalanine (1.0 g, 5.5 mmol) a été dissoute dans 20 mL de méthanol puis mis sous agitation à température ambiante. Le chlorure de sulfoxide (SOCl_2) (1.0 mL) a ensuite été ajouté goutte à goutte à la solution refroidie à 0°C . Une fois la température ambiante atteinte de nouveau, la solution a été légèrement chauffée jusqu'à ce que tout le solide soit dissous. Le mélange réactionnel est demeuré sous agitation durant une nuit à température pièce. Le produit brut a été concentré pour former un solide blanc avec 100% de rendement. La L-phénylalanine méthyle ester (HCl-PheCOOMe) (1.04 g, 5.8 mmol) ainsi formée a été dissoute dans 50 mL de dichlorométhane puis la triéthylamine (1.0 mL, 7.2 mmol) a été ajouté. Après 10 minutes sous agitation à température ambiante, le *N*-hydroxybenzotriazole 1M (HOBt) (11 mmol), l'azoture **24** et le dicyclohexylcarbodiimide (DCC) (2.27 g, 11 mmol) ont été additionnés successivement. Le mélange réactionnel a été gardé sous agitation durant une autre nuit. Le DCU formé lors de la réaction a été filtré et le produit brut concentré puis purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice employant un l'éluant hexane/acétate d'éthyle (1:4) pour l'obtention du produit désiré pur sous forme d'aiguilles incolores avec un rendement de 76% à partir de la L-phénylalanine (1.1 g, 4.2 mmol); p.f : $70-72^\circ\text{C}$; $[\alpha_D]^{22}$ ($c = 1.0$, CHCl_3) : $+9.38$; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 7.46 (3H, m, H-aromatiques); 7.27 (2H, dd, $J = 1.5$ Hz, $J = 7.7$ Hz, H-aromatiques); 6.87 (1H, dl, $J = 7.1$ Hz, NH); 4.99 (1H, td, $J = 6.0$ Hz, $J = 8.1$ Hz, H-3); 4.11 (2H, bs, H-1,1'); 3.90 (3H, s, CO_2CH_3), 3.30 (2H, m, H-4,4'); RMN ^{13}C (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 166.3 (CO_2CH_3); 166.2 (CONH); 135.7, 129.2, 129.1, 128.7, 127.3 (C-aromatiques); 53.1, 53.0 (C-1, C-3); 52.5 (CO_2CH_3); 38.1 (C-4); IRTF : 2098 cm^{-1} (fo, bande azoture).

2-Azidoacétyl-L-proline méthyle ester (28)



L'azoture **28** (1.1 g, 5.3 mmol) a été synthétisé à partir de la L-proline en deux étapes (voir composé **27**). Le produit brut a été concentré sous pression réduite pour former une huile légèrement jaune avec un rendement de 78% pour les deux étapes; $[\alpha_D]^{21}$ ($c = 1.0$, CHCl_3) : -94.2; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) (mélange ~2.7:1 de rotamères, seul le rotamère majoritaire sera considéré): 4.46 (1H, dd, $J = 3.67$ Hz, $J = 8.49$ Hz, H-6); 3.74 (3H, s, CO_2CH_3); 3.69-3.56 (2H, m, H-3,3'); 3.50-3.41 (2H, m, H-5,5'); 2.30-1.96 (2H, m, H-4,4'); 1.42-1.03 (2H, m, H-1,1'); RMN ^{13}C (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 209.6 (CO_2CH_3); 203.8 (CONH); 58.9 (C-6); 52.4 (CO_2CH_3); 50.8 (C1); 46.2 (C-3); 28.9 (C-5); 24.9 (C-4); IRTF : 2112 cm^{-1} (fo, bande azoture).

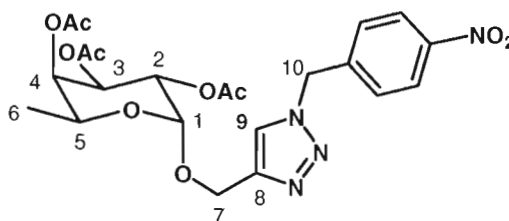
1-Benzyl-1*H*-[1,2,3]-triazole-4-[2-(2,3,4-tri-*O*-acétyl- α -L- fucopyranosyl) oxyméthyl] (29)²¹²



À une solution de propyne **12** (328 mg, 1.0 mmol) et de dérivé azoture benzylique (146 mg, 1.1 mmol) dissous dans 6.0 mL de THF a été ajouté l'iodure de cuivre (CuI) (191 mg, 0.5 mmol) puis la diisopropyléthylamine (DIPEA) (870 μL , 5.0 mmol) goutte à

goutte. Le mélange réactionnel a été mis sous agitation à température pièce sous atmosphère d'azote durant une heure (CCM). Le mélange a par la suite été co-évaporé avec du toluène. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice employant un gradient d'éluant hexane/acétate d'éthyle (70 :30 à 30 :70) pour l'obtention du produit désiré **29** pur sous forme d'une huile incolore avec un rendement de 85% (392 mg, 0.85 mmol); $[\alpha_D]^{20}$ ($c = 2.0$, CHCl_3) : -77.1; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 7.30-7.20 (5H, m, H-aromatiques); 6.63 (1H, s, H-9); 5.43 (2H, s, H-10,10'); 5.32 (1H, dd, $J_{3,4} = 3.3$ Hz, $J_{3,2} = 10.4$ Hz, H-3); 5.27 (1H, dd, $J_{4,5} = 1.0$ Hz, $J_{4,3} = 3.3$ Hz, H-4); 5.15 (1H, d, $J_{1,2} = 3.6$ Hz, H-1); 5.11 (1H, dd, $J_{2,3} = 10.2$ Hz, $J_{2,1} = 3.6$ Hz, H-2); 4.73 (1H, q, $J = 12.4$ Hz, H-7, 7'); 4.17 (1H, dq, $J_{5,4} = 1.0$ Hz, $J_{5,6} = 6.6$ Hz, H-5); 2.15, 1.96, 1.96 (3 x 3H, 3 s, O_2CCH_3); 1.09 (3H, d, $J_{6,5} = 6.6$ Hz, H-6,6,6); RMN ^{13}C (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 170.5, 170.3, 170.0 (O_2CCH_3); 144.4 (C-8); 134.4 (C-aromatique); 129.1 (C-9); 128.8 (2 x C-aromatique); 128.1 (2 x C-aromatique); 122.5 (C-aromatique); 95.7 (C-1); 71.0, 67.9, 67.8 (C-2, C-3, C-4); 64.6 (C-7); 61.3 (C-5); 54.2 (C-10); 20.7, 20.6, 20.5 (O_2CCH_3); 15.7 (C-6); SM (IES): m/z calculé pour $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_8$: 462.47; trouvé: 462.4 $[\text{M} + \text{H}^+]$.

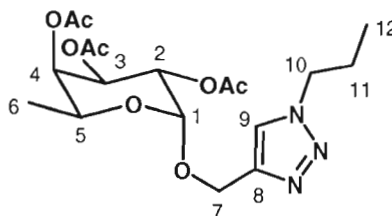
1-*p*-Nitrobenzyl-1*H*-[1,2,3]-triazole-4-[2-(2,3,4-tri-*O*-acétyl- α -L-fucopyranosyl)oxyméthyl] (30)



Le composé **30** (451 mg, 0.89 mmol) a été synthétisé dans les conditions de 'Click Chemistry' (voir composé **29**) avec le propyne **12** (328 mg, 1.0 mmol) et l'azoture **26** (196 mg, 1.1 mmol). Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne

de gel de silice employant un gradient d'éluant hexane/acétate d'éthyle pour permettre l'obtention du produit désiré pur sous forme d'une huile incolore avec un rendement de 89% ; $[\alpha_D]^{21}$ ($c = 1.0$, CHCl_3) : -76.4; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 8.20 (2H, m, H-aromatiques); 7.56 (1H, s, H-9); 7.40 (2H, m, H-aromatiques); 5.56 (2H, s, H-10,10'); 5.29 (1H, dd, $J_{3.4} = 3.3$ Hz, $J_{3.2} = 10.7$ Hz, H-3); 5.23 (1H, dd, $J_{4.5} = 1.0$ Hz, $J_{4.3} = 3.3$ Hz, H-4); 5.13 (1H, d, $J_{1.2} = 3.6$ Hz, H-1); 5.05 (1H, dd, $J_{2.1} = 3.6$ Hz, $J_{2.3} = 10.7$ Hz, H-2); 4.71 (2H, q, $J = 12.6$ Hz, H-7, 7'); 4.15 (1H, dq, $J_{5.4} = 1.0$ Hz, $J_{5.6} = 6.6$ Hz, H-5); 2.12, 1.95, 1.93 (3 x 3H, 3 s, O_2CCH_3); 1.07 (3H, d, $J_{6.5} = 6.6$ Hz, H-6,6,6); RMN ^{13}C (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 170.4, 170.2, 170.0 (O_2CCH_3); 147.9 (C-8); 144.7 (C-14); 141.5 (C-9); 128.5 (C-12,12'); 124.1 (C-13,13'); 122.5 (C-11); 95.4 (C-1); 70.9 (C-2); 67.9 (C-4); 67.7 (C-3); 64.6 (C-7); 60.9 (C-5); 52.9 (C-10); 20.6, 20.5, 20.5 (O_2CCH_3); 15.7 (C-6); SM (IES): m/z calculé pour $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{NaO}_{10}$: 529.45; trouvé: 529.3 $[\text{M} + \text{Na}^+]$.

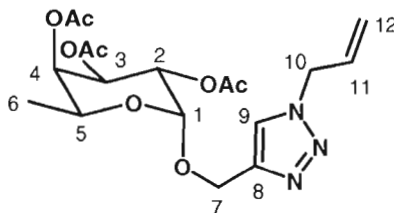
1-Propyl-1*H*-[1,2,3]-triazole-4-[2-(2,3,4-tri-*O*-acétyl- α -L-fucopyranosyl) oxyméthyl]
(**31**)



Le composé **31** (333 mg, 0.78 mmol) a été synthétisé dans les conditions de 'Click Chemistry' (voir composé **29**) avec le propyne **12** (328 mg, 1.0 mmol) et l'azidopropane (93.6 mg, 1.1 mmol). Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice employant un gradient d'éluant hexane/acétate d'éthyle pour permettre l'obtention du produit désiré pur sous forme d'une huile incolore avec un

rendement de 78%; $[\alpha_D]^{20}$ ($c = 1.0$, CHCl_3): -95.9; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.51 (1H, s, H-9); 5.36 (1H, dd, $J_{3,4} = 3.4$ Hz, $J_{3,2} = 10.6$ Hz, H-3); 5.29 (1H, dd, $J_{4,5} = 1.3$ Hz, $J_{4,3} = 3.4$ Hz, H-4); 5.18 (1H, d, $J_{1,2} = 3.7$ Hz, H-1); 5.13 (1H, dd, $J_{2,1} = 3.7$ Hz, $J_{2,3} = 10.6$ Hz, H-2); 4.75 (2H, q, $J = 12.4$ Hz, H-7,7'); 4.32 (2H, t, $J = 7.3$ Hz, H-10,10'); 4.21 (1H, dq, $J_{5,4} = 1.3$ Hz, $J_{5,6} = 6.5$ Hz, H-5); 2.16, 2.04 (2 x 3H, 2 s, O_2CCH_3); 1.97 (3H, s, O_2CCH_3); 1.94 (2H, m, H-11,11'); 1.14 (3H, d, $J_{6,5} = 6.6$ Hz, H-6,6,6); 0.98 (3H, t, $J = 7.4$ Hz); RMN ^{13}C (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 170.5, 170.3, 170.0 (O_2CCH_3); 144.4 (C-8); 122.4 (C-9); 95.6 (C-1); 71.1 (C-2); 68.0 (C-4); 67.9 (C-3); 64.7 (C-7); 61.4 (C-5); 51.9 (C-10); 23.7 (C-11); 20.8, 20.6, 20.6 (O_2CCH_3); 15.8 (C-6), 11.0 (C-12); SM (IES): m/z calculé pour $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{NaO}_8$: 436.41; trouvé: 436.4 $[\text{M} + \text{Na}^+]$.

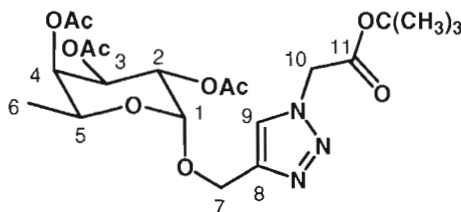
1-Allyl-1H-[1,2,3]-triazole-4-[2-(2,3,4-tri-*O*-acétyl- α -L-fucopyranosyl)oxyméthyl]
(32)



Le composé **32** a été synthétisé dans les conditions de 'Click Chemistry' (voir composé **29**) avec le propyne **12** (328 mg, 1.0 mmol) et l'azoture allylique (91.4 mg, 1.1 mmol). Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice employant un gradient d'éluant hexane/acétate d'éthyle pour permettre l'obtention du produit désiré pur sous forme d'une huile incolore avec un rendement de 84% (346 mg, 0.84 mmol); $[\alpha_D]^{20}$ ($c = 1.0$, CHCl_3): -66.0; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.27 (1H, s, H-9); 5.98 (1H, dqd, $J = 10.4$ Hz, $J = 5.8$ Hz, $J = 1.0$ Hz, H-11); 5.36 (1H, m, H-

12); 5.35 (1H, dd, $J_{3-4} = 3.3$ Hz, $J_{3-2} = 10.7$ Hz, H-3); 5.31 (1H, dd, $J_{4-5} = 1.0$ Hz, $J_{4-3} = 3.3$ Hz, H-4); 5.23 (1H, ddt, $J = 1.0$ Hz, $J = 1.5$ Hz, $J = 2.3$ Hz, H-12'); 5.21 (1H, d, $J_{1-2} = 3.9$ Hz, H-1); 5.13 (1H, dd, $J_{2-1} = 3.9$ Hz, $J_{2-3} = 10.7$ Hz, H-2); 5.03 (2H, td, $J = 5.8$, $J = 1.5$ Hz, H-10,10'); 4.68 (2H, dq, $J = 1.0$ Hz, $J = 12.1$ Hz, H-7,7'); 4.28 (1H, dq, $J_{5-4} = 1.0$ Hz, $J_{5-6} = 6.5$ Hz, H-5); 2.17, 2.05, 1.97 (3 x 3H, 3 d, $J = 1.0$ Hz, O_2CCH_3); 1.15 (3H, d, $J_{6-5} = 6.5$ Hz, H-6,6,6); RMN ^{13}C (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 170.6, 170.5, 170.0 (O_2CCH_3); 147.8 (C-8); 130.5 (C-11); 120.1 (C-9); 95.8 (C-1); 71.2 (C-2); 68.3 (C-4); 67.9 (C-3); 64.7 (C-7); 61.2 (C-5); 53.0 (C-10); 20.9, 20.7, 20.6 (O_2CCH_3); 15.9 (C-6); SM (IES): m/z calculé pour $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{NaO}_8$: 434.40; trouvé: 434.4 $[\text{M} + \text{Na}^+]$.

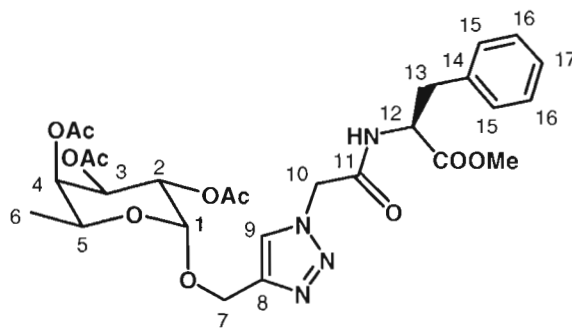
Ester de *tert*-butyl acétyl-1*H*-[1,2,3]-triazole-4-[2-(2,3,4-Tri-*O*-acétyl- α -L-fucopyranosyl)oxyméthyl] (33)



Le composé **33** (403 mg, 0.78 mmol) a été synthétisé dans les conditions de 'Click Chemistry' (voir composé **29**) avec le propyne **12** (328 mg, 1.0 mmol) et l'azoture de type ester (173 mg, 1.1 mmol). Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice employant un gradient d'éluant hexane/acétate d'éthyle pour l'obtention du produit désiré pur sous forme d'une huile incolore avec un rendement de 83%; $[\alpha_D]^{20}$ ($c = 1.0$, CHCl_3) : -101.8; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 7.68 (1H, s, H-9); 5.35 (1H, dd, $J_{3-4} = 3.3$ Hz, $J_{3-2} = 10.5$ Hz, H-3); 5.28 (1H, dd, $J_{4-5} = 1.1$ Hz, $J_{4-3} = 3.3$ Hz, H-4); 5.18 (1H, d, $J_{1-2} = 3.7$ Hz, H-1); 5.14 (1H, dd, $J_{2-1} = 3.7$ Hz, $J_{2-3} = 10.5$ Hz, H-2); 5.06 (2H, d, $J = 3.3$ Hz, H-10, 10'); 4.77 (2H, q, $J = 12.5$ Hz, H-7,7'); 4.20 (1H, dq, $J_{5-4} = 1.0$ Hz, $J_{5-6} = 6.6$ Hz, H-5); 2.15, 2.03, 1.95 (3 x 3H, 3 s, O_2CCH_3); 1.48

(9H, s, $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$); 1.13 (3H, d, $J_{6-5} = 6.6$ Hz, H-6,6,6); RMN ^{13}C (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 170.5, 170.4, 170.0 (O_2CCH_3); 165.1 (C-11); 144.4 (C-8); 124.0 (C-9); 95.8 (C-1); 83.8 ($\text{OC}(\text{CH}_3)_3$); 71.1 (C-2); 68.4 (C-4); 67.9 (C-3); 64.7 (C-7); 61.3 (C-5); 51.4 (C-10); 27.9 $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$; 20.7, 20.6, 20.6 (O_2CCH_3); 15.8 (C-6); SM (IES): m/z calculé pour $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{NaN}_3\text{O}_{10}$: 508.47.40; trouvé: 508.4 $[\text{M} + \text{Na}^+]$.

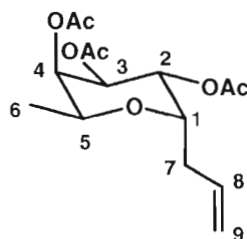
Triazole (34)



Le composé **34** (532 mg, 0.90 mmol) a été synthétisé dans les conditions de 'Click Chemistry' (voir composé **29**) avec le propyne **12** (328 mg, 1.0 mmol) et l'azoture **27** (289 mg, 1.1 mmol). Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice employant un gradient d'éluant hexane/acétate d'éthyle pour permettre l'obtention du produit désiré pur sous forme d'une huile incolore avec un rendement de 90%; $[\alpha_D]^{22}$ ($c = 1.0$, CHCl_3): -69.6; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 7.70 (1H, s, H-9); 7.30 (3H, ddd, 3H, $J = 2.2$ Hz, $J = 3.2$ Hz, $J = 6.7$ Hz, H-17, H-16,16'); 7.08 (2H, d, $J = 7.8$ Hz, H-15,15'); 6.87 (1H, bd, $J = 7.8$ Hz, N-H); 5.38 (1H, dd, $J_{3-4} = 3.3$ Hz, $J_{3-2} = 10.7$ Hz, H-3); 5.33 (1H, d, $J_{1-2} = 3.7$ Hz, H-1); 5.22 (1H, dd, $J_{4-5} = 2.1$ Hz, $J_{4-3} = 3.3$ Hz, H-4); 5.13 (1H, dd, $J_{2-1} = 3.7$ Hz, $J_{2-3} = 10.7$ Hz, H-2); 5.07 (2H, bs, H-10,10'); 4.87 (2H, dd, $J = 3.2$ Hz, $J = 12.0$ Hz, H-7,7'); 4.69 (1H, m, H-12); 4.24 (1H, bq, $J_{5-6} = 6.5$ Hz, H-5); 3.76 (3H, s, CO_2CH_3); 3.12 (2H, dddd, $J = 2.6$ Hz, $J = 5.8$ Hz, $J = 9.6$ Hz, $J = 14.0$ Hz, H-13,13'); 2.19, 2.06, 2.00 (3 x 3H, 3 s, O_2CCH_3); 1.17

(3H, d, $J_{6,5} = 6.5$ Hz, H-6,6,6); RMN ^{13}C (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 172.3 (CO_2CH_3); 171.2, 170.6, 170.0 (O_2CCH_3); 164.6 (CONH); 157.3 (C-8); 135.3 (C-9); 129.1, 128.7, 127.2, 124.2 (C-aromatiques); 95.4 (C-1); 71.1, 68.1, 67.9, 64.7, 61.0 (C-2, C-3, C-4, C-5, C-7); 53.4, 52.6, (C-10, C-12); 52.5 (CO_2CH_3); 37.4 (C-13); 20.8, 20.7, 20.6 (O_2CCH_3); 15.8 (C-6); SM (IES): m/z calculé pour $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{NaO}_7$: 613.57; trouvé: 613.4 $[\text{M} + \text{Na}^+]$.

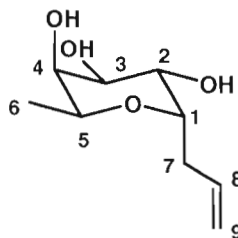
3-(2,3,4-Tri-*O*-acétyl- α -L-fucopyranosyl)-1-propène (35)²¹³



Le α -L-fucose tétraacétylé **1** (996 mg, 3.0 mmol) a été dissous dans 6.0 mL d'acétonitrile sec puis mis sous agitation à température pièce sous atmosphère d'azote avant l'ajout de l'allyl de triméthylsilane (1.43 mL, 9.0 mmol). La solution a été refroidie à 0 °C puis l'acide de Lewis trifluorure de bore diéthyléterate ($\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$) (1.7 mL, 13.5 mmol) a été ajouté goutte-à-goutte. Le mélange a ensuite été mis sous agitation à reflux et sous atmosphère d'azote sur une période de 3 jours et suivie par CCM (hexane/acétate d'éthyle 1/1) jusqu'à la disparition du matériel de départ. Le mélange réactionnel a par la suite été lavé successivement avec l'eau distillée, une solution aqueuse saturée en NaHCO_3 , puis l'eau distillée. La phase organique a été séchée sur sulfate de sodium (Na_2SO_4) puis concentrée sous pression réduite pour former une huile jaunâtre. Le produit brut **35** a été obtenu sous forme de mélange d'anomères ($\alpha:\beta$ 20:1) avec un rendement de 96% (905 mg, 2.9 mmol); $[\alpha_D]^{20}$ ($c = 1.0$, CHCl_3) : -102.1; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 5.81 (1H, ddt, $J = 15.8$ Hz, $J = 10.2$ Hz, $J = 6.9$ Hz, H-8); 5.37

(1H, dd, $J_{2-1} = 5.4$ Hz, $J_{2-3} = 9.9$ Hz, H-2); 5.27 (1H, dd, $J_{4-3} = 2.0$ Hz, $J_{4-5} = 3.3$ Hz, H-4); 5.23 (1H, dd, $J_{3-4} = 3.3$ Hz, $J_{3-2} = 9.9$ Hz, H-3); 5.18 (1H, dd, $J = 2.7$ Hz, $J = 15.8$ Hz, H-9); 5.05 (1H, dd, $J = 2.7$ Hz, $J = 10.2$ Hz, H-9'); 4.33 (1H, dt, $J_{1-2} = 5.4$ Hz, $J = 10.8$ Hz, H-1); 3.94 (1H, dq, $J_{5-4} = 3.5$ Hz, $J_{5-6} = 6.4$ Hz, H-5); 2.56 (1H, ddd, $J = 5.4$ Hz, $J = 6.9$ Hz, $J = 15.2$ Hz, H-7); 2.25 (1H, ddd, $J = 5.4$ Hz, $J = 6.9$ Hz, $J = 15.2$ Hz, H-7'); 2.11, 2.01, 1.97 (3 x 3H, 3 s, O_2CCH_3); 1.01 (3H, d, $J_{6-5} = 6.4$ Hz, H-6); RMN ^{13}C (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 170.4, 170.0, 169.7 (O_2CCH_3); 133.7 (C-8), 117.2 (C-9), 71.8 (C-1), 70.5 (C-4), 68.4 (C-3), 68.1 (C-2), 65.5 (C-5), 30.5 (C-7); 20.6, 20.6, 20.5 (O_2CCH_3); 15.8 (C-6); SM (IES): m/z calculé pour $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_7\text{Na}$: 337.32; trouvé: 337.4 $[\text{M} + \text{Na}^+]$.

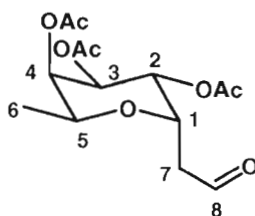
3-(α -L-Fucopyranosyl)-1-propène (36)²¹³



Le propène **35** (964 mg, 3.1 mmol) a été déprotégé dans les conditions classiques de Zemplen (voir composé **4**) puis purifié par recristallisation dans l'acétate d'éthyle pour l'obtention de l'anomère α pur sous forme de cristaux incolores avec 75% de rendement (424 mg, 2.3 mmol); p.f. 153 °C; $[\alpha_D]^{20}$ ($c = 1.0$, CHCl_3) : -120.3; RMN ^1H (300 MHz, D_2O) δ (ppm) : 5.64 (1H, dddd, $J = 5.8$ Hz, $J_{8-7} = 8.4$ Hz, $J_{trans} = 10.1$ Hz, $J = 17.2$ Hz, H-8); 5.01 (1H, bdd, $J = 1.2$ Hz, $J = 17.2$ Hz, H-9); 4.95 (1H, bdd, $J_{vic} = 1.2$ Hz, $J_{trans} = 10.1$ Hz, H-9'); 3.87 (1H, ddd, $J_{1-7'} = 3.8$ Hz, $J_{1-2} = 6.2$ Hz, $J_{1-7} = 11.5$ Hz, H-1); 3.78 (1H, dd, $J_{2-1} = 6.2$ Hz, $J_{2-3} = 9.8$ Hz, H-2); 3.77 (1H, m, H-5); 3.63 (1H, dd, $J_{3-4} = 3.5$ Hz, $J_{3-2} = 9.8$ Hz, H-3); 3.60 (1H, dd, $J_{4-5} = 1.2$ Hz, $J_{4-3} = 3.5$ Hz, H-4); 2.35 (1H, ddd,

$J_{7-8} = 8.4$ Hz, $J_{7-1} = 11.5$ Hz, $J_{7-7'} = 14.9$ Hz, H-7); 2.17 (1H, ddd, $J = 1.7$ Hz, $J_{7-1} = 3.8$ Hz, $J_{7-7'} = 14.9$ Hz, H-7'); 1.00 (3H, d, $J_{6-5} = 6.5$ Hz, H-6); RMN ^{13}C (300 MHz, D_2O) δ (ppm) : 135.9 (C-8); 118.2 (C-9); 76.1, 72.7, 70.6, 68.7 (C-2, C-3, C-4); 67.7 (C-5); 29.5 (C-7); 16.3 (C-6); SM (IES): m/z calculé pour $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{NaO}_4$: 211.21; trouvé: 211.2 $[\text{M} + \text{Na}^+]$.

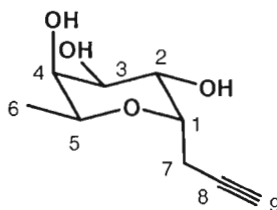
2-(2,3,4-Tri-*O*-acétyl- α -L-fucopyranosyl)éthanal (**37**)²¹³



Le propène **35** (629 mg, 2.0 mmol) a été dissous dans 9.0 mL de méthanol et la solution a été dégazée en faisant barboter de l'azote. La solution a été refroidie à -78°C (bain acétone/glace sèche) avant de faire buller l'ozone. Après 20 minutes, la solution est devenue bleue et l'analyse par CCM (hexane/acétate d'éthyle 1/1) a indiqué que la réaction était terminée. La solution a été à nouveau dégazée par barbotement d'azote avant l'ajout du sulfur de diméthyle (947 μL , 10 mmol). Le mélange réactionnel est demeuré sous agitation à température ambiante durant une heure. La solution a ensuite été concentrée puis le résidu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice employant l'éluant hexane/acétate d'éthyle (2:1) pour l'obtention du produit aldéhyde **37** avec un rendement de 74% (468 mg, 1.5 mmol); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 9.74 (1H, dd, $J = 2.6$ Hz, $J = 1.6$ Hz, CHO); 5.36 (1H, dd, $J_{2-1} = 5.6$ Hz, $J_{2-3} = 9.6$ Hz, H-2); 5.28 (1H, dd, $J_{4-5} = 1.6$ Hz, $J_{4-3} = 2.3$ Hz, H-4); 5.15 (1H, dd, $J_{3-4} = 2.3$ Hz, $J_{3-2} = 9.6$ Hz, H-3); 4.87 (1H, dt, $J_{1-2} = 5.6$ Hz, $J = 7.6$ Hz, H-1); 3.97 (1H, dq, $J_{5-4} = 1.6$ Hz, $J_{5-6} = 6.6$ Hz, H-5); 2.76 (2H, m, H-7,7'); 2.16, 2.04, 2.02 (3 x 3H, 3 s,

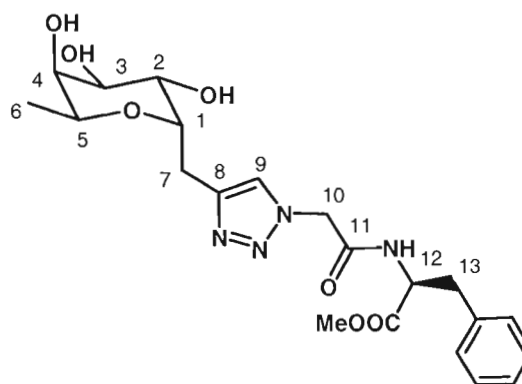
O_2CCH_3); 1.15 (3H, d, $J_{6-5} = 6.6$ Hz, H-6,6,6); SM (IES): m/z calculé pour $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{NaO}_8$: 317.31; trouvé: 317.3 $[\text{M} + \text{H}^+]$.

3-(α -L-Fucopyranosyl)propyne (**38**)²¹⁴



L'aldéhyde **37** (633 mg, 2.0 mmol) a été dissous dans 9.0 mL de méthanol puis la solution a été refroidie à 0 °C. La base K_2CO_3 (553 mg, 4.0 mmol) et le réactif de Ohira-Bestmann (423 mg, 2.2 mmol) ont été ajoutés successivement. Le bain de glace a été enlevé après une heure et le mélange réactionnel est demeuré sous agitation à température ambiante durant une nuit. Le mélange a été ensuite concentré sous pression réduite pour former une huile jaunâtre. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice employant l'éluant CH_2Cl_2 : MeOH (10:1) pour l'obtention du produit désiré **38** pur sous forme d'un solide blanc avec un rendement de 60% pour les deux étapes (224 mg, 1.2 mmol); p.f. 135-137 °C; $[\alpha_D]^{23}$ ($c = 1.0$, CH_3OH): - 109.4; RMN ^1H (300 MHz, CH_3OD) δ (ppm): 4.05 (1H, td, $J_{1-2} = 5.5$ Hz, $J = 9.1$ Hz, H-1); 3.91 (1H, dd, $J_{2-3} = 8.7$ Hz, $J_{2-1} = 5.5$ Hz, H-2); 3.86 (1H, dq, $J_{5-4} = 2.4$, Hz, $J_{5-6} = 6.6$ Hz, H-5); 3.70 (1H, dd, $J_{4-5} = 2.4$, Hz, $J_{4-3} = 3.4$ Hz, H-4); 3.63 (1H, dd, $J_{3-4} = 3.4$ Hz, $J_{3-2} = 8.7$ Hz, H-3); 2.53 (2H, m, H-7,7'); 2.23 (1H, d, $J = 2.4$ Hz, H-9); 1.24 (3H, d, $J_{6-5} = 6.5$ Hz, H-6,6,6); RMN ^{13}C (300 MHz, CH_3OD) δ (ppm): 82.3 (C-8); 74.7, 72.0, 72.0, 70.5, 69.6, 69.5 (C-1, C-2, C-3, C-4, C-5, C-9); 17.1 (C-5); 16.4 (C-7); SM (IES): m/z calculé pour $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{NaO}_4$: 209.19; trouvé: 209.3 $[\text{M} + \text{Na}^+]$.

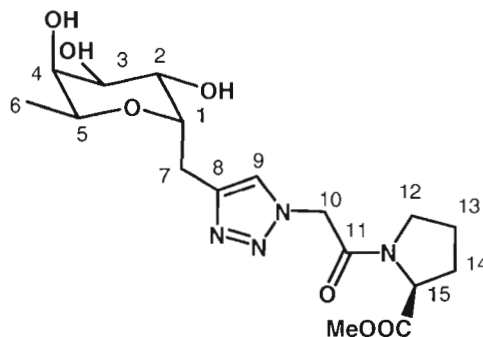
Triazole (39)²¹²



À une solution d' α -L-fucosides propyne **38** (312 mg, 1.0 mmol) et de dérivé azoture **27** (288 mg, 1.1 mmol) dissous dans 3.5 mL d'un mélange *t*BuOH: H₂O (1:1) a été ajouté l'ascorbate de sodium (19.8 mg, 0.1 mmol) puis le sulfate de cuivre (CuSO₄) (7.93 mg, 0.05 mmol). Le mélange réactionnel a été mis sous agitation à température pièce sous atmosphère d'azote durant une nuit (CCM). Une fois la réaction complétée, 10 mL d'une solution saturée de chlorure d'ammonium (NH₄Cl) ont été ajouté au mélange et ce dernier a été gardé sous agitation durant 2 heures. Après concentration sous pression réduite, le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice employant l'éluant CH₂Cl₂/MeOH (6:1) pour l'obtention du produit désiré **39** pur sous forme d'un solide blanc avec un rendement de 90% (421 mg, 0.94 mmol); p.f. 132-133°C; RMN ¹H (300 MHz, D₂O/CD₃OD) δ (ppm) : 7.64 (1H, s, H-9); 7.11 (3H, m, H-aromatiques); 6.64 (2H, m, H-aromatiques); 4.70 (1H, dd, $J = 5.8$ Hz, $J = 8.6$ Hz, H-12); 5.09 (2H, m, H-10,10'); 4.15 (1H, m, H-5); 3.94 (1H, dd, $J_{4,5} = 1.0$ Hz, $J_{4,3} = 8.5$, Hz, H-4); 3.72 (3H, s, CO₂CH₃); 3.30 (2H, m, H-13,13'); 3.17 (1H, dd, $J_{2,1} = 5.8$ Hz, $J_{2,3} = 14.0$ Hz, H-2); 3.07 (1H, d, $J = 5.8$ Hz, H-1); 3.05 (2H, bs, H-7,7'); 2.99 (1H, dd, $J_{3,4} = 8.5$ Hz, $J_{3,2} = 14.0$ Hz, H-3); 1.18 (3H, d, $J_{6,5} = 6.6$ Hz, H-6,6,6); RMN ¹³C (300 MHz, D₂O/CD₃OD) δ (ppm) : 173.0 (CO₂CH₃); 167.7 (CONH); 140.2 (C-8); 137.8 (C-aromatique); 130.1 (C-9); 129.6, 128.0, 125.6 (C-aromatiques); 75.9, 72.6, 72.1, 69.7, 69.1 (C-1, C-2, C-3, C-4, C-5); 55.4, 52.8 (C-10, C-12); 38.3 (C-13); 29.6 (C-7); 22.7

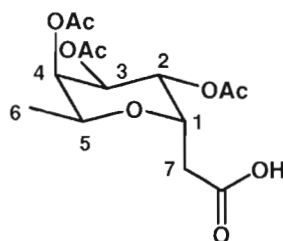
(CO₂CH₃); 16.5 (C-6); SM (IES): m/z calculé pour C₂₁H₃₂N₅O₇: 466.51; trouvé: 465.4 [M + NH₄⁺].

Triazole (40)



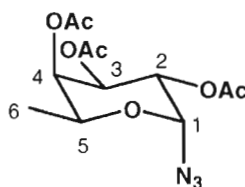
Le composé **40** (308 mg, 0.77 mmol) a été synthétisé dans les conditions de 'Click Chemistry' (voir composé **29**) avec le propyne **38** (186 mg, 1.0 mmol) et l'azoture **28** (233 mg, 1.1 mmol). Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice employant l'éluant CH₂Cl₂/MeOH (6:1) pour l'obtention du produit désiré pur sous forme d'un solide blanc avec un rendement de 77%; p.f. 183-185°C; RMN ¹H (300 MHz, D₂O/CD₃OD) δ (ppm) (mélange ~3.3:1 de rotamères, seul le rotamère majoritaire sera considéré) : 7.78 (1H, s, H-9); 5.40 (2H, bs, H-10,10'); 4.47 (1H, dd, $J = 3.8$ Hz, $J = 8.8$ Hz, H-15); 4.16 (1H, m, H-5); 3.95 (1H, dd, $J_{4,5} = 1.0$ Hz, $J_{4,3} = 8.5$ Hz, H-4); 3.69 (3H, s, CO₂CH₃); 3.71 (1H, m, H-2); 3.34 (2H, m, H-13,13'); 3.07 (1H, d, $J = 5.8$ Hz, H-1); 3.07 (2H, bs, H-7,7'); 2.31-2.22 (3H, m, H-3, H-12,12'); 2.15-1.99 (4H, m, H-13,13', H-14,14'); 1.18 (3H, d, $J_{6,5} = 6.6$ Hz, H-6,6,6); RMN ¹³C (300 MHz, D₂O/CD₃OD) δ (ppm) : 175.9 (CON); 166.6 (CO₂CH₃); 135.2 (C-8); 125.7 (C-9); 75.8, 71.9, 69.8, 67.8, 67.5 (C-1, C-2, C-3, C-4, C-5); 59.9 (C-15); 51.6 (C-10); 47.1 (C-12); 31.1 (CO₂CH₃); 29.0 (C-7); 24.5 (C-14); 20.7 (C-13), 15.6 (C-6); SM (IES): m/z calculé pour C₁₇H₂₆N₄NaO₇: 421.40; trouvé: 412.5 [M + NH₄⁺].

Acide 2-(2,3,4-tri-*O*-acétyl- α -L-fucopyranosyl)acétique (41)



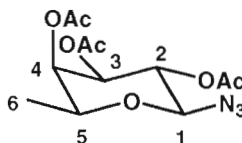
L'aldéhyde **37** (63.3 mg, 0.20 mmol) et le PCC (175 mg, 0.80 mmol) ont été dissout dans le dichlorométhane (5.0 mL) et sont demeuré sous agitation à 60 °C durant 1h30 jusqu'à la disparition du matériel de départ. La solution a ensuite été évaporée puis le produit brut purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice employant l'éluant hexane/acétate d'éthyle (1:1) pour l'obtention du produit désiré **41** avec un rendement de 89% (62.5 mg, 0.18 mmol); p.f. 120-122 °C; $[\alpha_D]^{21}$ (c = 1.0, CHCl₃) : -94.5; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 5.39 (1H, dd, $J_{2,1}$ = 5.5 Hz, $J_{2,3}$ = 9.9 Hz, H-2); 5.29 (1H, dd, $J_{4,5}$ = 2.2, Hz, $J_{4,3}$ = 3.3 Hz, H-4); 5.17 (1H, dd, $J_{3,4}$ = 3.3 Hz, $J_{3,2}$ = 9.9 Hz, H-3); 4.71 (1H, ddd, J = 3.3 Hz, $J_{1,2}$ = 5.5 Hz, J = 8.8 Hz, H-1); 4.05 (1H, dq, $J_{5,4}$ = 2.2, Hz, $J_{5,6}$ = 6.6 Hz, H-5); 2.72 (2H, m, H-7,7'); 2.16, 2.05, 2.02 (3 x 3H, 3 s, O₂CCH₃); 1.17 (3H, d, $J_{6,5}$ = 6.6 Hz, H-6,6,6); RMN ¹³C (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 175.8 (COOH); 170.5, 170.1, 170.1 (O₂CCH₃); 70.2, 69.4, 68.4, 67.3, 67.0, (C-1, C-2, C-3, C-4, C-5); 32.9 (C-7); 20.7, 20.7, 20.6 (O₂CCH₃); 15.8 (C-6); SM (IES): m/z calculé pour C₁₄H₂₄NO₉: 350.34; trouvé: 350.3 [M + NH₄⁺].

Azoture de 2,3,4-tri-*O*-acétyl- α -L-fucopyranosyle (42)



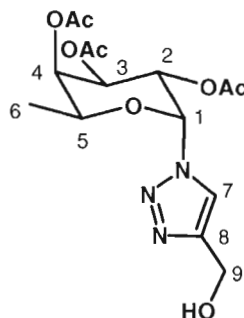
Le α -L-fucose tétraacétylé **1** (332 mg, 1.0 mmol) a été dissous dans 6.0 mL de dichlorométhane sec puis mis sous agitation à la température de la pièce sous atmosphère d'azote avant l'ajout de l'azoture de triméthylsilane (158 μ L, 1.2 mmol). La solution a été refroidie à 0 °C puis l'acide de Lewis trifluorure de bore diéthyléthérate ($\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$) (189 μ L, 1.5 mmol) a été ajouté goutte-à-goutte. Le mélange a ensuite été mis sous agitation à reflux et sous atmosphère d'azote sur une période de 12 heures et suivie par CCM (hexane/acétate d'éthyle 1:1) jusqu'à la disparition du matériel de départ. Le mélange réactionnel a par la suite été lavé successivement avec l'eau distillée, une solution aqueuse saturée en NaHCO_3 , puis l'eau distillée. La phase organique a été séchée sur sulfate de sodium (Na_2SO_4) puis concentrée sous pression réduite pour former une huile jaunâtre. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice employant un éluant hexane/acétate d'éthyle (70:30) pour la séparation des anomères (α : β 2:1) et l'obtention du produit désiré **42** pur sous forme d'un solide incolore avec un rendement de 79% (249 mg, 0.79 mmol); p.f. 126-127 °C; $[\alpha_D]^{20}$ (c = 0.5, CHCl_3) : -182.8; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 5.69 (1H, d, $J_{1,2} = 4.0$ Hz, H-1); 5.31 (1H, dd, $J_{4,5} = 1.0$ Hz, $J_{4,3} = 3.0$ Hz, H-4); 5.26 (1H, dd, $J_{3,4} = 3.0$ Hz, $J_{3,2} = 10.4$ Hz, H-3); 5.19 (1H, dd, $J_{2,1} = 4.0$ Hz, $J_{2,3} = 10.4$ Hz, H-2); 4.29 (1H, dq, $J_{4,5} = 1.0$ Hz, $J_{5,6} = 6.6$ Hz, H-5); 2.18, 2.11, 2.00 (3 x 3H, 3 s, O_2CCH_3); 1.19 (3H, d, $J_{5,6} = 6.6$ Hz, H-6); RMN ^{13}C (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 170.6, 170.5, 170.1 (O_2CCH_3); 87.0 (C-1); 70.6, 67.6, 67.4, 66.8 (C-2, C-3, C-4, C-5); 20.6, 20.6, 20.5 (O_2CCH_3); 15.9 (C-6); IRTF : 2116 cm^{-1} (fo, bande azoture); SM (IES): m/z calculé pour $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_7$: 316.29; trouvé: 288.3 $[\text{M} + \text{H}^+ - \text{N}_2]$.

Azoture de 2,3,4-tri-O-acétyl- β -L-fucopyranosyle (43)



p.f: 124-125 °C; $[\alpha_D]^{20}$ (c = 1.0, CHCl₃): +18.8°; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 5.25 (1H, dd, $J_{4,5}$ = 1.1 Hz, $J_{4,3}$ = 3.3 Hz, H-4); 5.12 (1H, dd, $J_{2,1}$ = 8.8 Hz, $J_{2,3}$ = 10.2 Hz, H-2); 5.01 (1H, dd, $J_{3,4}$ = 3.3 Hz, $J_{3,2}$ = 10.2 Hz, H-3); 4.57 (1H, d, $J_{1,2}$ = 8.8 Hz, H-1); 3.90 (1H, dq, $J_{5,4}$ = 1.0 Hz, $J_{5,6}$ = 6.4 Hz, H-5); 2.17, 2.07, 1.97 (3 x 3H, 3 s, O₂CCH₃); 1.23 (3H, d, $J_{5,6}$ = 6.6 Hz, H-6); RMN ¹³C (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 170.4, 170.0, 169.4 (O₂CCH₃); 88.1 (C-1); 71.4, 71.1, 69.9, 68.1 (C-2, C-3, C-4, C-5); 20.6, 20.5, 20.4 (O₂CCH₃); 15.9 (C-6); SM (IES): *m/z* calculé pour C₁₂H₁₈N₃O₇: 316.29; trouvé: 228.3 [M + H⁺-N₂].

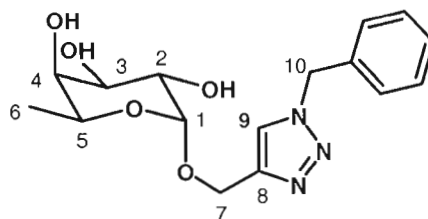
1-(2,3,4-Tri-O-acétyl-α-L-fucopyranosyl)-1H-[1,2,3]triazole-4-méthanol (44)



Le composé **44** (121 mg, 0.33 mmol) a été synthétisé dans les conditions de 'Click Chemistry' (voir composé **29**) avec l'azoture **42** (160 mg, 0.51 mmol) et l'alcool propargylique (38.3 μL, 0.66 mmol). Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice employant l'éluant hexane/acétate d'éthyle (6:1) pour l'obtention du produit désiré pur sous forme d'une huile incolore avec un rendement de 65%; $[\alpha_D]^{20}$ (c = 0.5, CHCl₃): -43.6; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 6.47 (1H, d, $J_{1,2}$ = 6.2 Hz, H-1); 6.22 (1H, dd, $J_{3,4}$ = 3.5 Hz, $J_{3,2}$ = 10.9 Hz, H-3); 5.60 (1H, dd, $J_{2,1}$ = 6.2 Hz, $J_{2,3}$ = 10.9 Hz, H-2); 5.51 (1H, dd, $J_{4,5}$ = 1.0 Hz, $J_{4,3}$ = 3.5 Hz, H-4); 4.78 (1H, bs, OH); 4.52 (1H, dq, $J_{4,5}$ = 1.0 Hz, $J_{5,6}$ = 6.5 Hz, H-5); 2.22,

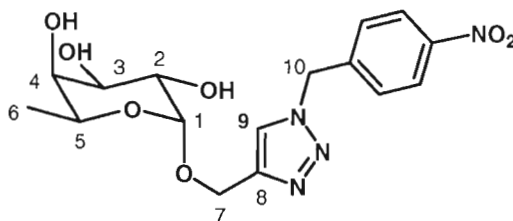
2.00, 1.89 (3 x 3H, 3 s, O₂CCH₃); 1.13 (3H, d, J_{5-6} = 6.5 Hz, H-6); RMN ¹³C (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 170.4, 170.3, 169.6 (O₂CCH₃); 150.1 (C-8); 149.2 (C-9); 82.5 (C-1); 70.7, 68.7, 68.0, 66.6 (C-2, C-3, C-4, C-5); 56.5 (C-9); 20.6, 20.6, 20.5 (O₂CCH₃); 16.1 (C-6); SM (IES): m/z calculé pour C₁₅H₂₁N₃NaO₈: 394.33; trouvé: 394.3 [M + Na⁺].

1-Benzyl-1*H*-[1,2,3]-triazole-4-[2-(-α-L-fucopyranosyl)oxyméthyl] (45)



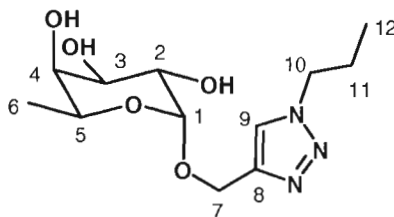
Le composé **29** (70.5 mg, 0.15 mmol) a été déprotégé dans les conditions classiques de Zemplén (voir composé **16**) puis purifié par recristallisation dans l'EtOH 100% pour l'obtention de cristaux blancs avec 72% de rendement (35.5 mg, 0.11 mmol); p.f : 178-179 °C; RMN ¹H (300 MHz, CH₃OD) δ (ppm) : 7.99 (1H, s, H-9); 7.41-7.32 (5H, m, H-aromatiques); 5.58 (2H, s, H-10,10'); 4.87 (5H, bs, H-1, 3 x OH); 4.68 (2H, dq, J = 1.0 Hz, J = 12.5 Hz, H-7, 7'); 3.90 (1H, dq, J_{5-4} = 1.0 Hz, J_{5-6} = 6.6 Hz, H-5); 3.70 (2H, m, H-3, H-2); 3.62 (1H, m, H-4); 1.12 (3H, d, J_{6-5} = 6.6 Hz, H-6,6,6); RMN ¹³C (300 MHz, D₂O/acetone-d₆) δ (ppm) : 144.3 (C-8); 134.7 (C-11); 129.3 (C-9); 128.9 (C12-12'); 128.3 (C-13,13'); 125.1 (C-14); 98.9 (C-1); 71.9, 69.6, 68.0 (C-2, C-3, C-4); 66.9 (C-7); 61.1 (C-5); 54.1 (C-10); 15.1 (C-6); SM (IES): m/z calculé pour C₁₆H₂₁N₃NaO₅: 358.34; trouvé: 358.3 [M + Na⁺].

1-*p*-Nitrobenzyl-1*H*-[1,2,3]-triazole-4-[2-(- α -L-fucopyranosyl)oxyméthyl] (46)



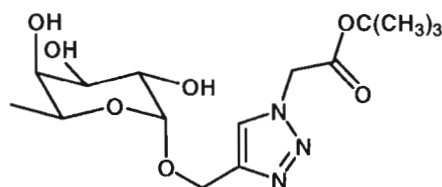
Le composé **30** (133 mg, 0.22 mmol) a été déprotégé dans les conditions classiques de Zemplén (voir composé **16**) puis purifié par recristallisation dans l'EtOH 100% pour l'obtention d'aiguilles incolores avec 67% de rendement (57.4 mg, 0.15 mmol); p.f : 145-146 °C; $[\alpha_D]^{21}$ ($c = 1.0$, CH₃OH) : -62.1; RMN ¹H (300 MHz, CH₃OD) δ (ppm) : 8.24 (2H, d, $J = 9.1$ Hz, H-13,13'); 8.10 (1H, s, H-9); 7.54 (2H, d, $J = 9.1$ Hz, H-12,12'); 5.76 (2H, s, H-10,10'); 4.86 (1H, d, $J_{1-2} = 3.6$ Hz, H-1); 4.86 (3H, s, 3 x OH); 4.72 (2H, dq, $J = 1.0$ Hz, $J = 12.5$ Hz, H-7, 7'); 3.94 (1H, dq, $J_{5-4} = 1.0$ Hz, $J_{5-6} = 6.6$ Hz, H-5); 3.72 (2H, m, H-3, H-2); 3.64 (1H, m, H-4); 1.13 (3H, d, $J_{6-5} = 6.6$ Hz, H-6,6,6); RMN ¹³C (300 MHz, D₂O/acetone-d₆) δ (ppm) : 147.3 144.7, 142.3 (C-8, C-11, C-14); 128.9 (C12-12'), 125.3 (C-9); 124.0 (C-13,13'); 98.9 (C-1); 71.9, 69.7, 68.1 (C-2, C-3, C-4); 66.8 (C-7); 60.9 (C-5); 52.9 (C-10); 15.3 (C-6); SM (IES): m/z calculé pour C₁₆H₂₀N₄NaO₇: 403.34; trouvé: 403.3 [M + Na⁺].

1-Propyl-1*H*-[1,2,3]-triazole-4-[2-(- α -L-fucopyranosyl)oxyméthyl] (47)



Le composé **31** (81.3 mg, 0.20 mmol) a été déprotégé dans les conditions classiques de Zemplén (voir composé **16**) puis purifié par recristallisation dans l'EtOH 100% pour l'obtention de cristaux blancs avec 61% de rendement (34.2 mg, 0.12 mmol); p.f : 123-124 °C; RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ (ppm) : 7.86 (1H, s, H-9); 4.81 (1H, d, $J_{1-2} = 3.4$ Hz, H-1); 4.74 (1H, dq, $J = 1.0$ Hz, $J = 12.9$ Hz, H-7, 7'); 4.35 (t, 2H, H-10, 10'); 3.76 (1H, dq, $J_{5-4} = 1.0$ Hz, $J_{5-6} = 6.4$ Hz, H-5); 3.73 (3 x 1H, bs, 3 x OH); 3.63 (H, m, H-2, H-3); 3.48 (H, m, H-4); 1.72 (2H, m, H-11, 11'); 1.06 (3H, d, $J_{6-5} = 6.4$ Hz, H-6, 6, 6); 0.68 (3H, t, $J = 7.4$ Hz, H-12, 12, 12); RMN ^{13}C (300 MHz, CD_3OD) δ (ppm) : 149.9 (C-8); 125.0 (C-9); 98.7 (C-1); 71.9 (C-2); 68.6 (C-4); 68.0 (C-3); 66.9 (C-7); 60.9 (C-5); 52.2 (C-10); 23.2 (C-11); 15.2 (C-6), 10.2 (C-12); SM (IES): m/z calculé pour $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{NaO}_5$: 310.30; trouvé: 310.3 $[\text{M} + \text{Na}^+]$.

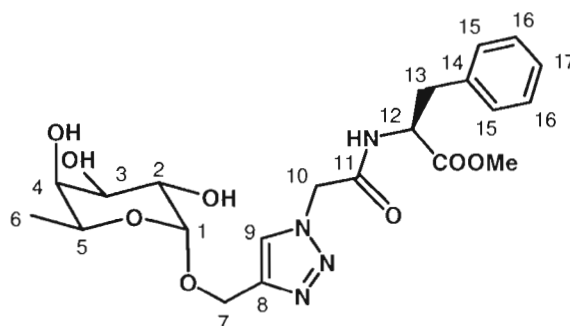
Ester de *tert*-butyl acétyl-1*H*-[1,2,3]-triazole-4-[2-(- α -L-fucopyranosyl) oxyméthyl] (48)



Le composé **33** (87.4 mg, 0.18 mmol) a été déprotégé dans les conditions classiques de Zemplén (voir composé **16**) puis purifié par recristallisation dans l'acétate d'éthyle pour l'obtention de cristaux blancs avec 67% de rendement (44.0 mg, 0.12 mmol). Cette déprotection a toutefois eu la conséquence de transestérifier l'ester de *tert*-butyl en ester de méthyle; p.f : 114-116 °C; RMN ^1H (300 MHz, D_2O) δ (ppm) : 7.86 (1H, s, H-9); 4.85 (1H, d, $J_{1-2} = 3.6$ Hz, H-1); 4.76 (2H, bs, H-10, 10'); 4.70 (2H, m, H-7, 7'); 4.59 (1H, bq, $J_{5-6} = 6.5$ Hz, H-5); 3.68 (3H, s, OCH_3); 1.07 (3H, d, $J_{6-5} = 6.5$ Hz, H-6, 6, 6); RMN ^{13}C (300 MHz, $\text{D}_2\text{O}/\text{acetone-d}_6$) δ (ppm) : 169.3 (C-11); 148.6 (C-8); 127.6 (C-9); 99.8

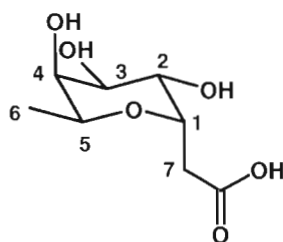
(C-1); 72.1, 69.9, 69.6 (C-2, C-3, C-4); 65.7, 64.3 (C-5, C-7); 53.4 (C-10); 51.7 (OCH₃); 15.2 (C-6); SM (IES): m/z calculé pour C₁₅H₂₅N₃NaO₇: 382.36; trouvé: 382.3 [M + Na⁺].

Triazole (49)



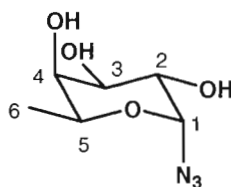
Le composé **34** (46.6 mg, 0.08 mmol) a été déprotégé dans les conditions classiques de Zemplén (voir composé **16**) puis purifié par recristallisation dans l'EtOH 100% pour l'obtention de cristaux blancs avec 66% de rendement (24.2 mg, 0.05 mmol); $[\alpha_D]^{22}$ ($c = 1.0$, CHCl₃) : -78; RMN ¹H (300 MHz, D₂O) δ (ppm) : 7.86 (1H, s, H-9); 7.33 (3H, dd, 3H, $J = 7.4$ Hz, $J = 14.6$ Hz, H-17, H-16,16'); 7.21 (2H, d, $J = 7.4$ Hz, H-15,15'); 5.17 (2H, bs, H-10,10'); 4.97 (1H, d, $J_{1-2} = 3.6$ Hz, H-1); 4.79 (1H, m, H-12); 3.92 (1H, bq, $J_{5-6} = 6.6$ Hz, H-5); 3.79 (3H, m, H-2, H-3, H-4); 3.74 (3H, s, CO₂CH₃); 3.25 (2H, dd, $J = 5.2$ Hz, $J = 13.9$ Hz, H-7,7'); 3.00 (2H, dd, $J = 9.2$ Hz, $J = 14.0$ Hz, H-13,13'); 1.08 (3H, d, $J_{6-5} = 6.6$ Hz, H-6,6,6); RMN ¹³C (300 MHz, D₂O/acétone-d₆) δ (ppm) : 174.5 (CO₂CH₃); 173.3 (CONH); 167.4 (C-8); 136.4 (C-9); 129.3, 128.9, 127.3, 126.1 (C-aromatiques); 98.6 (C-1); 71.9, 69.6, 68.0, 66.9, 60.5 (C-2, C-3, C-4, C-5, C-7); 54.3, 53.1, (C-10, C-12); 51.9 (CO₂CH₃); 36.7 (C-13); 15.3 (C-6); SM (IES): m/z calculé pour C₂₁H₂₈N₄NaO₈: 487.46; trouvé: 487.3 [M + Na⁺].

Acide 2-(α -L-fucopyranosyl)acétique (51)



Le composé **41** (88.0 mg, 0.27 mmol) a été déprotégé dans les conditions classiques de Zemplén (voir composé **16**) puis purifié par recristallisation dans l'EtOH 100% pour l'obtention de cristaux incolores avec 76% de rendement (41.5 mg, 0.20 mmol); p.f 155-157 °C; $[\alpha_D]^{20}$ (c = 2.0, CH₃OH) : -62.3; RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ (ppm) : 4.45 (1H, ddd, $J = 4.3$ Hz, $J_{1-2} = 5.5$ Hz, $J = 8.5$ Hz, H-1); 3.94 (2H, m, H-3, H-5); 3.71 (2H, m, H-2, H-4); 2.58 (2H, dd, $J = 4.3$ Hz, $J = 9.3$ Hz, H-7,7'); 1.25 (3H, d, $J_{6-5} = 6.6$ Hz, H-6,6,6); RMN ¹³C (300 MHz, CD₃OD) δ (ppm) : 177.9 (COOH); 85.4, 73.1, 72.8, 71.7, 70.0 (C-1, C-2, C-3, C-4, C-5); 35.5 (C-7); 15.5 (C-6);

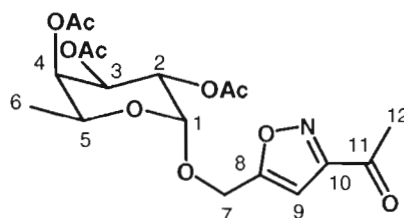
Azoture d' α -L-fucopyranosyle (52)



Le composé **42** (110 mg, 0.35 mmol) a été déprotégé dans les conditions de Zemplén (voir composé **16**) puis purifié par recristallisation dans l'EtOH 100% pour l'obtention de cristaux blancs avec 77% de rendement (50.8 mg, 0.27 mmol); p.f. 132-134 °C; $[\alpha_D]^{21}$ (c = 0.5, MeOH) : -263.2; RMN ¹H (300 MHz, CH₃OD) δ (ppm) : 5.31 (1H, d,

$J_{1-2} = 4.4$ Hz, H-1); 4.86 (3H, s, 3 x OH); 4.02 (1H, dq, $J_{5-4} = 1.0$ Hz, $J_{5-6} = 6.5$ Hz, H-5); 3.84 (1H, dd, $J_{1-2} = 4.4$ Hz, $J_{2-3} = 9.8$ Hz, H-2); 3.65 (1H, dd, $J_{4-5} = 1.0$ Hz, $J_{4-3} = 3.3$ Hz, H-4); 3.61 (1H, dd, $J_{3-4} = 3.3$ Hz, $J_{3-2} = 9.8$ Hz, H-3); 1.23 (3H, d, $J_{6-5} = 6.5$ Hz, H-6); RMN ^{13}C (300 MHz, CH_3OD) δ (ppm) : 92.3 (C-1); 73.3, 71.5, 70.1, 69.5 (C-2, C-3, C-4, C-5); 16.6 (C-6); IRTF (KBr) : 2120 cm^{-1} (m, bande azoture); SM (IES): m/z calculé pour $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{N}_3\text{O}_4$: 190.18; trouvé: 162.2 $[\text{M} + \text{H}^+ - \text{N}_2]$.

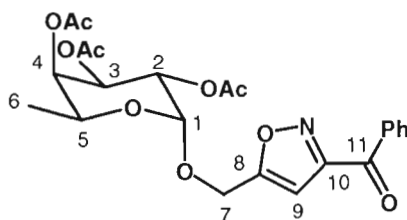
3-Acétyle-5-[2-(2,3,4-tri-*O*-acétyl- α -L-fucopyranosyl)oxyméthyl]isoxazole (53)²¹⁵



Un mélange de propynyle **12** (164 mg, 0.50 mmol), ammonium cérium (IV) nitrate (CAN(IV)) (274 mg, 0.50 mmol), et du tamis moléculaire 4Å dans l'acétone (0.1M) a été mis sous agitation à reflux sous atmosphère d'azote durant 16 heures. Le mélange réactionnel a ensuite été introduit dans une solution aqueuse saturée en NaHCO_3 (2.0 mL) puis filtré sur Celite^R. Le filtrat a été lavé deux fois avec 2.0 mL d'une solution aqueuse saturée de NaCl puis extrait avec du dichlorométhane (5.0 mL). La phase organique a été séchée sur sulfate de sodium (Na_2SO_4) puis concentrée sous pression réduite pour former une huile jaunâtre. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice employant un éluant hexane/acétate d'éthyle (75:25) pour permettre l'obtention du produit désiré **53** pur sous forme d'une huile incolore un rendement de 76% (157 mg, 0.38 mmol); $[\alpha_D]$ ($c = 1.0$, CHCl_3) : -138.9; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 6.63 (1H, s, H-9); 5.34 (1H, dd, $J_{3-4} = 3.3$ Hz, $J_{3-2} = 10.2$ Hz, H-3); 5.30 (1H, dd, $J_{4-5} = 1.1$ Hz, $J_{4-3} = 3.3$ Hz, H-4); 5.16 (1H, d, $J_{1-2} = 3.9$ Hz, H-1); 5.13 (1H, dd, $J_{2-3} = 10.2$ Hz, $J_{2-1} = 3.9$ Hz, H-2); 4.75 (2H, dq, $J = 1.0$ Hz, $J = 13.7$ Hz, H-

7,7'); 4.17 (1H, dq, $J_{5-4} = 1.1$ Hz, $J_{5-6} = 6.6$ Hz, H-5); 2.65 (3H, s, H-12,12,12); 2.16, 2.08, 1.98 (3 x 3H, 3 s, O_2CCH_3); 1.13 (3H, d, $J_{6-5} = 6.6$ Hz, H-6,6,6); RMN ^{13}C (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 191.7 (C-11); 170.5, 170.0, 169.7 (O_2CCH_3); 161.9 (C-8); 118.4 (C-10); 101.9 (C-9); 96.2 (C-1); 70.8, 67.7, 67.6 (C-2,C-3,C-4); 65.0 (C-7); 60.3 (C-5); 27.2 (C-12); 20.7, 20.6, 20.5 (O_2CCH_3); 15.7 (C-6); IRTF (cm^{-1}) : 1558 (fo, C=N), 1456 (fo, C=C); 1098 (fo, C-O); SM (IES): m/z calculé pour $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NNaO}_{10}$: 436.13; trouvé: 436.3 $[\text{M} + \text{Na}^+]$.

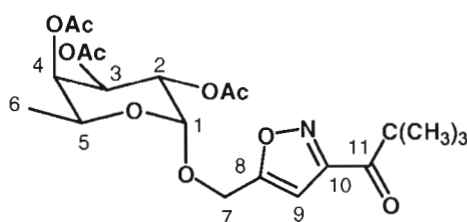
3-Benzoyl-5-[2-(2,3,4-tri-*O*-acétyl- α -L-fucopyranosyl)oxyméthyl]isoxazole (54)



Le composé **54** (193 mg, 0.41 mmol) a été synthétisé dans les conditions de cycloaddition 1,3-dipolaire (voir composé **53**) à partir du propyne **12** (164 mg, 0.50 mmol) et du CAN(IV) (274 mg, 0.50 mmol). Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice employant un gradient d'éluant hexane/acétate d'éthyle pour permettre l'obtention du produit désiré pur sous forme d'une huile incolore avec un rendement de 81%; $[\alpha_D]$ ($c = 1.0$, CHCl_3) : -117.8; RMN ^1H (300 MHz, CH_3OD) δ (ppm) : 8.29 (2H, m, H-aromatiques); 7.65 (1H, m, H-aromatique); 7.52 (2H, m, H-aromatiques); 6.80 (1H, s, H-9); 5.38 (1H, dd, $J_{3-4} = 3.3$ Hz, $J_{3-2} = 10.7$ Hz, H-3); 5.32 (1H, dd, $J_{4-5} = 1.1$ Hz, $J_{4-3} = 3.3$ Hz, H-4); 5.21 (1H, d, $J_{1-2} = 3.9$ Hz, H-1); 5.15 (1H, dd, $J_{2-3} = 10.7$ Hz, $J_{2-1} = 3.9$ Hz, H-2); 4.81 (2H, dd, $J = 1.0$ Hz, $J = 13.7$ Hz, H-7,7'); 4.21 (1H, dq, $J_{5-4} = 1.1$ Hz, $J_{5-6} = 6.6$ Hz, H-5); 2.17, 2.09, 1.99 (3 x 3H, 3 s, O_2CCH_3); 1.15 (3H, d, $J_{6-5} = 6.6$ Hz, H-6,6,6); RMN ^{13}C (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 185.6 (C-11); 170.7, 170.6, 170.2 (O_2CCH_3); 169.1 (C-8); 162.0 (C-10); 135.7

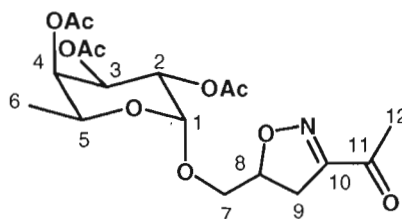
(C-12); 134.4, 130.9, 130.3, 128.8, 128.7 (C-aromatiques); 104.6 (C-9); 96.6 (C-1); 71.1, 68.0, 67.9 (C-2, C-3, C-4); 65.3 (C-7); 60.6 (C-5); 21.0, 20.9, 20.8 (O_2CCH_3); 16.0 (C-6); IRTF (cm^{-1}): 1558 (fo, C=N), 1455 (fo, C=C); 1098 (fo, C-O); SM (IES): m/z calculé pour $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{NNaO}_{10}$: 498.15; trouvé: 498.3 $[\text{M} + \text{Na}^+]$.

3-Pivaloyl-5-[2-(2,3,4-tri-*O*-acétyl- α -L-fucopyranosyl)oxyméthyl]isoxazole (55)



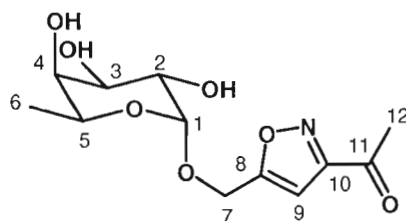
Le composé **55** a été synthétisé dans les conditions de cycloaddition 1,3-dipolaire (voir composé **53**) à partir du propyne **12** (164 mg, 0.50 mmol) et du CAN(IV) (274 mg, 0.50 mmol). Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice employant un gradient d'éluant hexane/acétate d'éthyle pour permettre l'obtention du produit désiré pur sous forme d'une huile incolore avec un rendement de 70% (159 mg, 0.35 mmol); $[\alpha_D]$ ($c = 1.0$, CHCl_3): -92.4; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 6.59 (1H, s, H-9); 5.34 (1H, dd, $J_{3,4} = 3.3$ Hz, $J_{3,2} = 10.4$ Hz, H-3); 5.29 (1H, dd, $J_{4,5} = 1.1$ Hz, $J_{4,3} = 3.3$ Hz, H-4); 5.16 (1H, d, $J_{1,2} = 3.6$ Hz, H-1); 5.12 (1H, dd, $J_{2,3} = 10.4$ Hz, $J_{2,1} = 3.6$ Hz, H-2); 4.74 (2H, dd, $J = 1.0$ Hz, $J = 13.7$ Hz, H-7,7'); 4.17 (1H, dq, $J_{5,4} = 1.1$ Hz, $J_{5,6} = 6.6$ Hz, H-5); 2.15, 2.07, 1.97 (3 x 3H, 3 s, O_2CCH_3); 1.38, 1.37, 1.36 (3 x 3H, 3 s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 1.11 (3H, d, $J_{6,5} = 6.6$ Hz, H-6,6,6); RMN ^{13}C (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 199.4 (C-11); 170.4, 170.3, 169.8, (O_2CCH_3); 168.2 (C-8); 160.4 (C-10); 104.0 (C-9); 96.3 (C-1); 70.8, 67.7, 67.6 (C-2, C-3, C-4); 65.0 (C-7); 60.3 (C-5); 44.6 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 26.5 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 20.6, 20.5, 20.4 (O_2CCH_3); 15.7 (C-6); IRTF (cm^{-1}): 1558 (fo, C=N), 1456 (fo, C=C); 1097 (fo, C-O); SM (IES): m/z calculé pour $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{NNaO}_{10}$: 478.18; trouvé: 478.3 $[\text{M} + \text{Na}^+]$.

3- Acétyle-5-[2-(2,3,4-tri-*O*-acétyl- α -L-fucopyranosyl)oxyméthyl]isoxazoline (56)



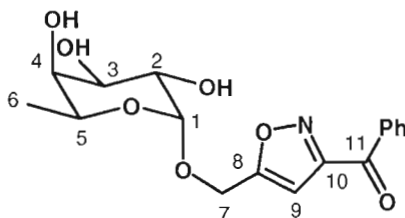
Le composé **56** (135 mg, 0.33 mmol) a été synthétisé dans les conditions de cycloaddition 1,3-dipolaire (voir composé **53**) à partir du dipolarophile allylique **14** (165 mg, 0.50 mmol) et du CAN(IV) (274 mg, 0.50 mmol). Le produit brut a été obtenu sous forme de diastéréoisomères non séparables par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice un rendement de 63%; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 5.26-5.16 (3H, m, 2 x H-2, H-4); 5.16 (1H, $J = 1.4$ Hz, $J = 3.2$ Hz, H-4); 5.04 (2H, d, $J_{1-2} = 3.5$ Hz, 2 x H-1); 4.94 (2H, dd, $J = 3.1$, $J = 8.3$ Hz, 2 x H-3); 4.92 (2H, m, 2 x H-8); 4.13 (2H, q, $J_{5-6} = 6.5$ Hz, H-5); 3.86 (1H, dd, $J = 2.7$ Hz, $J = 11.2$ Hz, H-9); 3.74 (1H, dd, $J = 5.4$ Hz, $J = 11.2$ Hz, H-9'); 3.55 (1H, dd, $J = 3.8$ Hz, $J = 11.2$ Hz, H-9); 3.42 (1H, dd, $J = 4.2$ Hz, $J = 11.2$ Hz, H-9'); 3.15 (1H, dd, $J = 11.4$ Hz, $J = 4.4$ Hz, H-7); 3.09 (1H, dd, $J = 11.4$ Hz, $J = 4.1$ Hz, H-7'); 2.94 (2H, ddd, $J = 7.7$ Hz, $J = 9.8$ Hz, $J = 17.6$ Hz, H-7,7'); 2.47 (3H, s, H-12,12,12); 2.44 (3H, s, H-12,12,12); 2.10 (2 x 3H, s, O_2CCH_3); 2.01, 2.00, 1.93, 1.92 (4 x 3H, 4 s, O_2CCH_3); 1.09 (2 x 3H, d, $J_{5-6} = 6.5$ Hz, H-6,6,6); RMN ^{13}C (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 193.0 (C-11); 170.5, 170.4, 169.9, 169.8, (O_2CCH_3); 158.0, 158.0 (2 x C-10); 96.5, 96.4 (2 x C-1); 82.14, 82.10 (2 x C-8); 71.0, 70.9, 69.0, 68.6, 68.0, 68.0, 67.7, 67.7 (2 x C-2, C-3, C-4, C-7); 64.7, 64.7 (2 x C-5); 33.9, 33.5 (2 x C-9); 26.6, 26.5 (2 x C-12); 20.6, 20.6, 20.5 (O_2CCH_3); 15.8 (C-6).

3-Acétyle-5-[2-(α -L-fucopyranosyl)oxyméthyl]isoxazole (57)



Le composé **53** (86.1 mg, 0.21 mmol) a été déprotégé dans les conditions classiques de Zemplén (voir composé **16**) puis purifié par recristallisation dans l'EtOH 100% pour l'obtention de cristaux blancs avec 76% de rendement (46.0 mg, 0.16 mmol); p.f.: 147-148 °C; $[\alpha_D]$ ($c = 1.0$, CHCl_3): -123.3 ; RMN ^1H (300 MHz, CH_3OD) δ (ppm) : 6.77 (1H, s, H-9); 4.88 (4H, bs, H-1, 3 x OH); 4.78 (2H, m, H-7,7'); 3.93 (1H, dq, $J_{5,4} = 1.1$ Hz, $J_{5,6} = 6.6$ Hz, H-5); 3.74 (2H, m, H-2, H-3); 3.66 (1H, m, H-4); 2.59 (3H, s, H-12,12,12); 1.16 (3H, d, $J_{6,5} = 6.6$ Hz, H-6,6,6); RMN ^{13}C (300 MHz, CH_3OD) δ (ppm) 215.5 (C-11); 190.3 (C-10); 171.1 (C-8); 102.5 (C-9); 99.2 (C-1); 71.8, 69.5, 67.9, 67.3, 60.4 (C-2, C-3, C-4, C-5, C-7); 30.4.3 (C-12); 15.3 (C-6); SM (IES): m/z calculé pour $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NNaO}_7$: 310.26; trouvé: 310.3 $[\text{M} + \text{Na}^+]$.

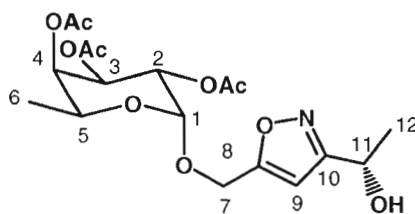
3-Benzoyl-5-[2-(α -L-fucopyranosyl)oxyméthyl]isoxazole (58)



Le composé **54** (79 mg, 0.17 mmol) a été déprotégé dans les conditions classiques de Zemplén (voir composé **16**) puis purifié par recristallisation dans l'EtOH 100% pour l'obtention de cristaux blancs avec 81% de rendement (47.0 mg, 0.14 mmol); p.f : 141-

142 °C; $[\alpha_D]^{20}$ ($c = 1.0$, CH_3OH) : -50.4; RMN ^1H (300 MHz, CH_3OD) δ (ppm) : 8.25 (2H, m, H-14,14'); 7.74 (1H, m, H-15); 7.60 (2H, m, H-13, 13'); 6.96 (1H, s, H-9); 4.94 (1H, br d, H-1); 4.86 (2H, q, $J = 11.5$ Hz, H-7,7'); 3.98 (1H, dq, $J_{5,4} = 1.0$ Hz, $J_{5,6} = 6.6$ Hz, H-5); 3.85-3.60 (4H, m, H-2, H-3, H-5, OH); 2.82 (2H, m, 2 x OH); 1.19 (3H, d, $J_{6,5} = 6.6$ Hz, H-6,6,6); RMN ^{13}C (300 MHz, acetone- d_6) δ (ppm) : 205.5 (C-11); 185.6 (C-8); 171.1 (C-10); 134.6, 134.3, 130.5, 128.9 (C-aromatiques); 103.9 (C-9); 100.0 (C-1); 72.0, 70.6, 69.1 (C-2, C-3, C-4); 66.9 (C-7); 60.2 (C-5); 16.0 (C-6); SM (IES): m/z calculé pour $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NNaO}_7$: 372.33; trouvé: 372.3 $[\text{M} + \text{Na}^+]$.

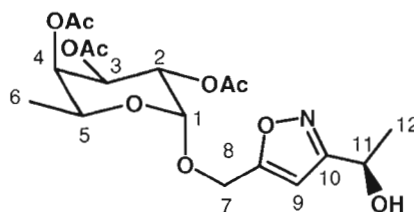
**3-[(S)-Éthane-2-ol]-5-[2-(2,3,4-Tri-*O*-acétyl- α -L-fucopyranosyl)oxyméthyl]
isoxazole (**59**)^{216,217}**



Le composé **57** (100 mg, 0.24 mmol) a été dissout dans du THF sec (1.20mL) puis refroidit à -29°C. À cette solution a été ajouté le (R)-2-méthyl-CBS-oxazaborolidine (1M dans le toluène) (0.48 mmol) puis le borane-diméthyl sulfide (2M dans le toluène) a été ajouté goutte-à goutte. Le mélange réactionnel résultant est ensuite demeuré sous agitation durant 1h30 à -30°C. La réaction a été arrêtée par l'addition d'éthanol, par réchauffement du mélange à température ambiante et par dilution avec de l'eau (10 mL) et de dichlorométhane (10 mL). Le matériel organique a été extrait puis séché sur sulfate de sodium (Na_2SO_4). Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice employant un éluant hexane/acétate d'éthyle (70:30) pour permettre l'obtention du produit désiré **59** pur sous forme d'une huile incolore avec un

rendement de 65% (64.8 mg, 0.16 mmol) et un ratio de 1.6:1 (S:R); $[\alpha_D]^{21}$ ($c = 1.0$, CHCl_3): -138.7; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) (seul le diastéréoisomère majoritaire est considéré): 6.30 (1H, s, H-9); 5.34 (1H, dd, $J_{3,4} = 3.3$ Hz, $J_{3,2} = 10.7$ Hz, H-3); 5.27 (1H, dd, $J_{4,5} = 1.0$ Hz, $J_{4,3} = 3.3$ Hz, H-4); 5.14 (1H, d, $J_{1,2} = 3.8$ Hz, H-1); 5.08 (1H, dd, $J_{2,1} = 3.7$ Hz, $J_{2,3} = 10.7$ Hz, H-2); 5.00 (1H, bq, $J = 6.6$ Hz, H-11); 4.68 (2H, q, $J = 13.7$ Hz, H-7,7'); 4.18 (1H, bq, $J_{5,6} = 6.6$ Hz, H-5); 2.95 (1H, bs, OH); 2.14, 2.04, 1.96 (3 x 3H, 3 s, O_2CCH_3); 1.52 (3H, d, $J = 6.6$ Hz, H-12,12,12); 1.11 (3H, d, $J_{6,5} = 6.6$ Hz, H-6,6,6); RMN ^{13}C (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) (les deux diastéréoisomères sont considérés): 170.5, 170.5, 170.0 (O_2CCH_3); 168.1, 168.0 (C-8); 167.6, 167.6 (C-10); 101.2, 101.1 (C-9); 96.1, 96.0 (C-1); 70.9, 67.9, 67.8, 67.7, 65.0 (C-2, C-3, C-4, C-11); 63.0 (C-7); 60.5 (C-5); 22.7 (C-12); 20.7, 20.6, 20.5 (O_2CCH_3); 15.7 (C-6); SM (IES): m/z calculé pour $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{NNaO}_{10}$: 438.38; trouvé: 438.3 $[\text{M} + \text{Na}^+]$.

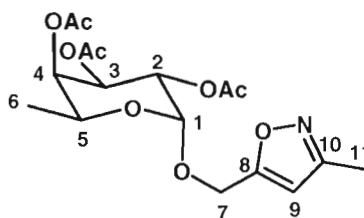
3-[(R)-Éthane-2-ol]-5-[2-(2,3,4-Tri-O-acétyl- α -L-fucopyranosyl)oxyméthyl]isoxazole (60)



Le composé **60** (56.8 mg, 0.14 mmol) a été synthétisé dans les conditions de réduction énantiosélective de Corey en employant le (S)-2-méthyl-CBS-oxazaborolidine (1M dans le toluène) (voir composé **59**). Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice employant un l'éluant hexane/acétate d'éthyle (70:30) pour permettre l'obtention du produit désiré pur sous forme d'une huile incolore avec un rendement de 57% et un ratio de 5.6:1 (R:S); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) (seul le diastéréoisomère majoritaire est considéré): 6.31 (1H, s, H-9); 5.36 (1H, dd, $J_{3,4} = 3.3$

Hz, $J_{3-2} = 10.5$ Hz, H-3); 5.31 (1H, dd, $J_{4-5} = 1.2$ Hz, $J_{4-3} = 3.4$ Hz, H-4); 5.17 (1H, d, $J_{1-2} = 3.7$ Hz, H-1); 5.13 (1H, ddd, $J = 1.6$ Hz, $J = 3.8$ Hz, $J = 10.7$ Hz, H-2); 5.05 (1H, m, H-11); 4.70 (2H, dq, $J = 1.0$ Hz, $J = 13.7$ Hz, H-7,7'); 4.19 (1H, dq, $J_{4-5} = 1.0$ Hz, $J_{5-6} = 6.6$ Hz, H-5); 2.18, 2.08, 2.00 (3 x 3H, 3 s, O_2CCH_3); 1.60 (1H, bs, OH); 1.58 (3H, d, $J = 6.6$ Hz, H-12,12,12); 1.15 (3H, d, $J_{6-5} = 6.6$ Hz, H-6,6,6); RMN ^{13}C (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 192.7 (C-11); 170.5, 170.5 170.0 (O_2CCH_3); 168.1 (C-8); 167.6 (C-10); 101.1 (C-9); 96.1 (C-1); 70.9, 67.7, 65.0 (C-2,C-3,C-4); 63.3 (C-7); 60.5 (C-5); 22.8 (C-12); 20.8, 20.7, 20.6 (O_2CCH_3); 15.8 (C-6); SM (IES): m/z calculé pour $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{NNaO}_{10}$: 438.38; trouvé: 438.3 $[\text{M} + \text{Na}^+]$.

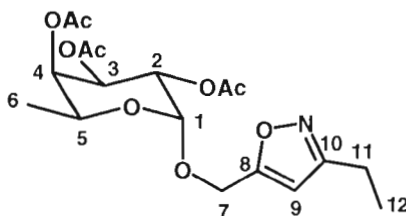
3-Méthyl-5-[2-(2,3,4-tri-*O*-acétyl- α -L-fucopyranosyl)oxyméthyl]isoxazole (61)²¹⁸



À une solution de nitroéthane (108 μL , 1.5 mmol) et de triéthylamine (6.96 μL , 0.05 mmol), dans le benzène sec (0.6 mL) a été ajouté goutte à goutte un mélange de composé propynyle **12** (328 mg, 1.0 mmol), de phénylisocyanate (0.16 mL, 1.5 mmol) et de triéthylamine (13.9 μL , 0.10 mmol). Après une agitation d'une heure du mélange réactionnel à température ambiante et sous atmosphère d'azote, du phénylisocyanate (53.3 μL , 0.5 mmol) et de la triéthylamine (6.96 μL , 0.05 mmol) y ont été ajoutés. Après 24 heures d'agitation à température ambiante, de l'eau distillée (0.10 mL) a été ajoutée et le mélange réactionnel a été remis sous agitation durant 2 heures supplémentaires. Le matériel précipité a été enlevé par filtration puis lavé avec du cyclohexane. La phase organique a ensuite été extraite avec du dichlorométhane puis séchée sur sulfate de sodium (Na_2SO_4) et concentrée sous pression réduite pour former une huile jaunâtre. Le

produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice employant un éluant hexane/acétate d'éthyle (70:30) pour permettre l'obtention du produit désiré **61** pur sous forme d'une huile incolore avec un rendement de 77% (297 mg, 0.77 mmol); $[\alpha_D]^{21}$ ($c = 1.0$, CHCl_3) : -146.1; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 6.10 (1H, s, H-9); 5.36 (1H, dd, $J_{3,4} = 3.3$ Hz, $J_{3,2} = 10.2$ Hz, H-3); 5.31 (1H, dd, $J_{4,5} = 1.4$ Hz, $J_{4,3} = 3.3$ Hz, H-4); 5.17 (1H, d, $J_{1,2} = 3.9$ Hz, H-1); 5.13 (1H, dd, $J_{2,1} = 3.9$ Hz, $J_{2,3} = 10.2$ Hz, H-2); 4.68 (2H, dq, $J = 0.6$ Hz, $J = 13.7$ Hz, H-7,7'); 4.18 (1H, dq, $J_{5,4} = 1.4$ Hz, $J_{5,6} = 6.6$ Hz, H-5); 2.31 (3H, s, H-11,11,11); 2.17, 2.07, 1.99 (3 x 3H, 3 s, O_2CCH_3); 1.14 (3H, d, $J_{6,5} = 6.6$ Hz, H-6,6,6); RMN ^{13}C (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 170.4, 170.3, 169.8 (O_2CCH_3); 167.7 (C-8); 159.6 (C-10); 104.1 (C-9); 96.2 (C-1); 71.1, 67.9, 67.8 (C-2, C-3, C-4); 65.0 (C-7); 60.6 (C-5); 20.6, 20.5, 20.5 (O_2CCH_3); 15.8 (C-11); 11.2 (C-6); SM (IES): m/z calculé pour $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{NNaO}_9$: 408.36; trouvé: 408.4 $[\text{M} + \text{Na}^+]$.

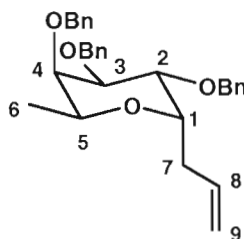
3-Éthyl-5-[2-(2,3,4-tri-*O*-acétyl- α -L-fucopyranosyl)oxyméthyl]isoxazole (62)



Le composé **62** (320 mg, 0.80 mmol) a été synthétisé dans les conditions de cycloaddition 1,3-dipolaire de Mulaiyama-Hoshino (voir composé **61**) en employant le nitropropane (0.13 mL, 1.5 mmol). Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice employant un gradient d'éluant hexane/acétate d'éthyle pour permettre l'obtention du produit désiré pur sous forme d'une huile incolore avec un rendement de 80%; $[\alpha_D]^{20}$ ($c = 1.0$, CHCl_3) : -138.6 ; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 6.09 (1H, s, H-9); 5.32 (1H, dd, $J_{3,4} = 3.3$ Hz, $J_{3,2} = 10.4$ Hz, H-3); 5.26 (1H,

dd, $J_{4,5} = 1.1$ Hz, $J_{4,3} = 3.3$ Hz, H-4); 5.12 (1H, d, $J_{1,2} = 3.9$ Hz, H-1); 5.09 (1H, dd, $J_{2,3} = 10.4$ Hz, $J_{2,1} = 3.9$ Hz, H-2); 4.64 (2H, q, $J = 13.7$ Hz, H-7,7'); 4.15 (1H, dq, $J_{5,4} = 1.1$ Hz, $J_{5,6} = 6.6$ Hz, H-5); 2.66 (2H, q, $J = 7.7$ Hz, H-11,11); 1.23 (3H, t, $J = 7.7$ Hz, H-12,12,12); 2.12, 2.02, 1.94 (3 x 3H, 3 s, O_2CCH_3); 1.09 (3H, d, $J_{6,5} = 6.6$ Hz, H-6,6,6); RMN ^{13}C (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 170.4, 170.3, 169.9 (O_2CCH_3); 167.4 (C-8); 165.0 (C-10); 102.7 (C-9); 96.0 (C-1); 70.8, 67.7, 67.6 (C-2, C-3, C-4); 64.8 (C-7); 60.5 (C-5); 20.6, 20.5, 20.5 (O_2CCH_3); 19.4 (C-11); 15.7 (C-6); 12.5 (C-12); SM (IES): m/z calculé pour $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{N}_1\text{O}_9\text{Na}$: 422.38; trouvé: 422.4 $[\text{M} + \text{Na}^+]$.

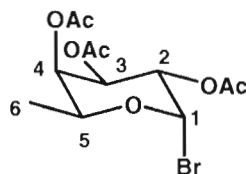
3-(2,3,4-Tri-*O*-benzyl- α -L-fucopyranosyl)-1-propène (**63**)²¹³



Le composé allylique **36** (301 mg, 1.6 mmol) a été dissous dans 12 ml de DMF puis NaH (288 mg, 12 mmol) a été ajouté lentement à 0°C. Le mélange a ensuite été mis sous agitation à 0°C durant 30 minutes. Le bromure de benzyle a ensuite été ajouté à 0°C et le mélange réactionnel résultant est demeuré sous agitation pendant 2h30 à température ambiante jusqu'à la disparition du matériel de départ (CCM). Du méthanol a par la suite été ajouté goutte-à-goutte et la réaction s'est poursuivie durant 45 minutes. Le mélange réactionnel a été concentré, lavé avec l'eau distillée, puis extrait avec de l'acétate d'éthyle. La phase organique a été séchée sur sulfate de sodium (Na_2SO_4) puis concentrée sous pression réduite pour former une huile jaunâtre. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice employant un éluant hexane/acétate d'éthyle (95:5) pour l'obtention du produit désiré **63** pur sous forme

d'une huile incolore puis d'un solide blanc cireux lorsque sec avec un rendement de 99% (726 mg, 1.6 mmol); p.f 62-63 °C; $[\alpha_D^{20}]$ ($c = 1.0$, CHCl_3) : -37.92; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 7.30-7.36 (15H, m, aromatique); 5.77 (2H, ddt, $J = 17.0$ Hz, $J = 10.2$ Hz, $J = 6.9$ Hz, H-8,8'); 5.10 (1H, dd, $J = 17.1$ Hz, $J = 1.3$ Hz, H-9); 5.04 (1H, dd, $J = 10.2$ Hz, $J = 1.3$ Hz, H-9'); 4.52-4.79 (6H, m, OCH_2Ph); 4.08 (1H, td, $J_{1-2} = 5.5$ Hz, $J = 2.4$ Hz, H-1); 3.97 (1H, dq, $J_{5-6} = 6.6$ Hz, $J_{4-5} = 3.4$ Hz, H-5); 3.80 (3H, m, H-2,3,4); 2.30-2.47 (2H, m, H-7,7'); 1.30 (3H, d, $J = 6.6$ Hz, H-6); ^{13}C RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 139.0, 138.7, 138.5 (benzylique); 135.5 (C-8), 128.5, 128.4, 128.2, 128.1, 128.0, 127.9, 127.7, 127.6 (aromatique); 116.7 (C-9), 76.0 (C-1), 73.21 (C-4), 73.1 (C-3), 70.3 (C-2), 68.8 (C-5), 32.6 (C-7); 15.3 (C-6); SM (IES): m/z calculé pour $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{O}_4\text{Na}$: 481.58; trouvé: 481.5 $[\text{M} + \text{Na}^+]$.

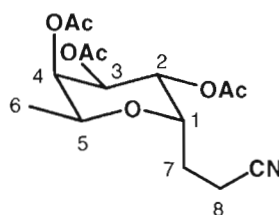
Bromure de 2,3,4-tri-*O*-acétyl- α -L-fucopyranosyle (67)²¹⁹



Le L-fucose tétraacétate **1** (592 mg, 1.8 mmol) est dissous dans 15 mL de dichlorométhane anhydre puis agité sous atmosphère d'azote. La température de la solution est abaissée à 0°C avant l'ajout goutte-à-goutte d'une solution comportant 45% d'acide bromhydrique (HBr) dans l'acide acétique glacial (1.0 mL, 0.62 g de HBr, 7.66 mmol). Après 2.5h, la réaction est complétée (CCM hexane/AcOEt 1:1). Le dichlorométhane est dilué jusqu'à 30 mL puis soumis à un lavage par une solution saturée de bicarbonate de sodium (NaHCO_3) (15 mL). La phase organique est recueillie et la phase aqueuse extraite avec 20 mL de dichlorométhane. Les phases organiques sont ensuite combinées, lavées avec du $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 5% (afin d'enlever toute trace de bromure) puis avec 10 mL d'eau, en prenant soin d'employer des solutions à 0°C lors des divers

lavages. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium à 0°C durant 10 minutes, filtrée, puis concentrée pour l'obtention d'une huile brunâtre avec 74% de rendement (442 mg, 1.3 mmol) pure par analyse CCM. Ce composé est très instable et doit être conservé à 0°C et employé dans l'heure qui suit; RMN ^1H (300 MHz, acétone- d_6) δ (ppm) : 6.66 (1H, $J_{1-2} = 3.9$ Hz); 5.3 (2H, m, H-3, H-4); 5.00 (1H, dd, $J_{2-1} = 3.9$ Hz, $J_{2-3} = 10.2$ Hz, H-2); 4.37 (q, $J_{5-6} = 6.5$ Hz, H-5); 2.14, 2.08, 1.98 (3 x 3H, 3 s, O_2CCH_3); 1.18 (3H, d, $J_{5-6} = 6.6$ Hz, H-6,6,6).

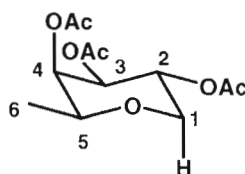
3-(Tri-*O*-acétyl- α -L-fucopyranosyl)propionitrile (**68**)²²⁰



Une solution d'hydruure de tributylétain (Bu_3SnH) (403 μL , 1.5 mmol) et d'azoisobutyronitrile (AIBN) (32.8 mg, 0.20 mmol) dans 7.0 mL de toluène sec a été ajouté lentement goutte à goutte à une solution du composé bromure **67** (353 mg, 1.0 mmol) et d'acrylonitrile (994 μL , 15 mmol) dans 25mL de toluène anhydre. Le mélange réactionnel a ensuite été mis sous agitation à reflux et sous atmosphère d'azote durant 1 heure. Après avoir été refroidi, concentré et extrait à l'hexane (pour éliminer les composés d'étain), le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice employant un éluant toluène/acétate d'éthyle (5:1) pour permettre l'obtention du produit désiré **68** pur sous forme d'aiguilles incolores (éther-hexane) avec un rendement de 53% (174 mg, 0.53 mmol); p.f. 106-108 (lit. 105-107 °C)²²⁰; $[\alpha_D]^{20}$ (c = 1.0, CHCl_3) : -94.4 (lit. -92.5 c = 1.0, CHCl_3)²²⁰; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 5.30 (1H, dd, $J_{2-1} = 5.5$ Hz, $J_{2-3} = 9.6$ Hz, H-2); 5.26 (1H, dd, $J_{4-5} = 2.2$, Hz, $J_{4-3} = 3.3$ Hz, H-4); 5.15 (1H, dd, $J_{3-4} = 3.3$ Hz, $J_{3-2} = 9.6$ Hz, H-3); 4.22 (1H, ddd, $J_{1-7} = 3.3$ Hz,

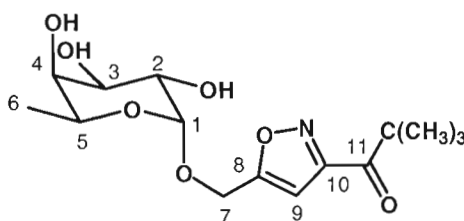
$J_{1-2} = 5.5$ Hz, $J_{1-7'} = 11.8$ Hz, H-1); 3.97 (1H, dq, $J_{5-4} = 2.2$, Hz, $J_{5-6} = 6.6$ Hz, H-5); 2.47 (2H, dt, $J = 1.0$ Hz, $J = 6.9$ Hz, H-8,8'); 2.14, 2.07, 2.01 (3 x 3H, 3 s, O_2CCH_3); 1.81 (2H, m, H-7,7'); 1.19 (3H, d, $J_{6-5} = 6.6$ Hz, H-6,6,6); RMN ^{13}C (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 170.3, 170.0, 169.7 (O_2CCH_3); 118.9 (CN); 70.7, 69.9, 68.3, 67.9, 66.4 (C-1, C-2, C-3, C-4, C-5); 22.1 (C-8); 20.7, 20.6, 20.6 (O_2CCH_3); 15.6 (C-5); 13.8 (C-7); IRTF : 2249 cm^{-1} (m, bande nitrile); SM (IES): m/z calculé pour $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NNaO}_7$: 350.32; trouvé: 350.3 $[\text{M} + \text{Na}^+]$. C, 55.04; H, 6.47. Trouvé C, 55.15; H 6.66.

Anhydro de 2,3,4-Tri-*O*-acétyl- α -L-fucopyranosyle (69)



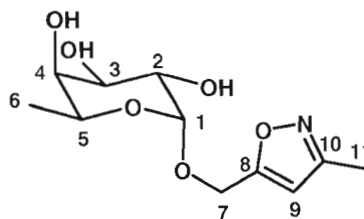
Le composé **69** (161 mg, 0.7 mmol) a été synthétisé par réaction radicalaire (voir composé **67**) en absence d'acrylonitrile. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice employant un éluant toluène/acétate d'éthyle (5:1) pour permettre l'obtention du produit désiré pur sous forme d'aiguilles blanches (éther-hexane) avec un rendement de 65%; p.f : 63-64 °C; $[\alpha_D]^{22}$ ($c = 1.0$, CHCl_3) : -47.1; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 5.18 (1H, dd, $J_{4-5} = 1.0$, Hz, $J_{4-3} = 3.3$ Hz, H-4); 5.10 (1H, dt, $J_{2-1} = 5.5$ Hz, $J_{2-3} = 10.3$ Hz, H-2); 4.95 (1H, dd, $J_{3-4} = 3.3$ Hz, $J_{3-2} = 10.3$ Hz, H-3); 4.02 (1H, dd, $J_{1-2} = 5.5$ Hz, $J = 11.1$ Hz, H-1); 3.64 (1H, dq, $J_{5-4} = 1.0$, Hz, $J_{5-6} = 6.6$ Hz, H-5); 3.18 (1H, t, $J = 10.7$ Hz, H-1'); 2.08, 1.94, 1.90 (3 x 3H, 3 s, O_2CCH_3); 1.07 (3H, d, $J_{6-5} = 6.6$ Hz, H-6,6,6); RMN ^{13}C (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 170.3, 170.0, 169.8 (O_2CCH_3); 73.1, 71.7, 70.6, 66.8, 66.3 (C-1, C-2, C-3, C-4, C-5); 20.5, 20.4, 20.4 (O_2CCH_3); 16.2 (C-6); SM (IES): m/z calculé pour $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{NaO}_7$: 297.26; trouvé: 297.3 $[\text{M} + \text{Na}^+]$.

3-Pivaloyl-5-[2-(- α -L-fucopyranosyl)oxyméthyl]isoxazole (70)



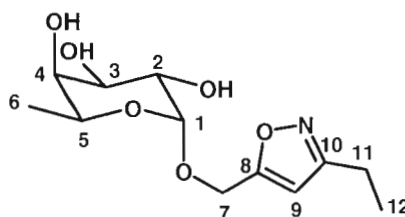
Le composé **55** (73.1 mg, 0.16 mmol) a été déprotégé dans les conditions classiques de Zemplén (voir composé **16**) puis purifié par recristallisation dans l'EtOH 100% pour l'obtention de cristaux blancs avec 77% de rendement (40.7 mg, 0.12 mmol); p.f : 136-137 °C; $[\alpha_D]$ ($c = 1.0$, CHCl_3) : -133.1; RMN ^1H (300 MHz, acétone- d_6) δ (ppm) : 6.75 (1H, s, H-9); 4.89 (1H, d, $J_{1,2} = 3.0$ Hz, H-1); 4.80 (2H, dd, $J = 1.0$ Hz, $J = 14.0$ Hz, H-7,7'); 3.94 (1H, dq, $J_{5,4} = 1.1$ Hz, $J_{5,6} = 6.6$ Hz, H-5); 3.85-3.59 (6H, m, H-3, H-2, H-4, 3 x OH); 1.36 (3 x 3H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 1.17 (3H, d, $J_{6,5} = 6.6$ Hz, H-6,6,6); RMN ^{13}C (300 MHz, acétone- d_6) δ (ppm) : 206.1 (C-11); 171.4 (C-8); 161.6 (C-10); 104.4 (C-9); 100.9 (C-1); 73.0, 71.5, 70.0 (C-2, C-3, C-4); 68.0 (C-7); 61.0 (C-5); 45.4 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 27.0 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 16.8 (C-6); SM (IES): m/z calculé pour $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{NNaO}_7$: 352.34; trouvé: 352.3 $[\text{M} + \text{Na}^+]$.

3-Méthyl-5-[2-(- α -L-fucopyranosyl)oxyméthyl]isoxazole (71)



Le composé **61** (89.7 mg, 0.23 mmol) a été déprotégé dans les conditions classiques de Zemplén (voir composé **16**) puis purifié par recristallisation dans l'EtOH 100% pour l'obtention de cristaux blancs avec 78% de rendement (47.1 mg, 0.18 mmol); p.f.: 152-153°C; $[\alpha_D]^{20}$ (c = 1.0, CH₃OH) : -157.2; RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ (ppm) : 6.32 (1H, s, H-9); 4.86 (1H, d, J_{1-2} = 3.9 Hz, H-1); 4.85 (3 x 1H, s, OH); 4.68 (2H, q, J = 13.7 Hz, H-7,7'); 3.92 (1H, dq, J_{5-4} = 1.0 Hz, J_{5-6} = 6.6 Hz, H-5); 3.78-3.70 (2H, m, H-3, H-2); 3.66 (1H, m, H-4); 2.27 (3H, s, H-11,11,11); 1.17 (3H, d, J_{6-5} = 6.6 Hz, H-6,6,6); RMN ¹³C (300 MHz, CD₃OD) δ (ppm) : 170.5 (C-8); 161.4 (C-10); 105.2 (C-9); 100.7 (C-1); 73.6, 71.5, 69.9 (C-2, C-3, C-4); 68.1 (C-7); 61.2 (C-5); 16.5 (C-11); 11.1 (C-6); SM (IES): m/z calculé pour C₁₁H₁₇NNaO₆: 282.25; trouvé: 282.3 [M + Na⁺].

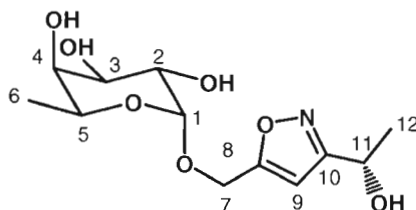
3-Éthyl-5-[2-(α -L-fucopyranosyl)oxyméthyl]isoxazole (**72**)



Le composé **62** (90.2 mg, 0.23 mmol) a été déprotégé dans les conditions classiques de Zemplén (voir composé **16**) puis purifié par recristallisation dans l'EtOH 100% pour l'obtention de cristaux blancs avec 82% de rendement (50.6 mg, 0.19 mmol); p.f.: 150-151°C; $[\alpha_D]^{20}$ (c = 1.0, CH₃OH) : -148.7; RMN ¹H (300 MHz, acétone-d₆) δ (ppm) : 6.36 (1H, s, H-9); 5.12 (1H, d, J_{1-2} = 3.6 Hz, H-1); 4.66 (2H, dq, J = 1.1 Hz, J = 13.7 Hz, H-7,7'); 3.93 (1H, dq, J_{5-4} = 1.1 Hz, J_{5-6} = 6.6 Hz, H-5); 3.84-3.51 (6H, m, H-3, H-2, H-4, 3 x OH); 2.66 (2H, q, J = 7.7 Hz, H-11,11); 1.22 (3H, t, J = 7.7 Hz H-12,12,12); 1.17 (3H, d, J_{6-5} = 6.6 Hz, H-6,6,6); RMN ¹³C (300 MHz, acétone-d₆) δ (ppm) : 169.6 (C-8); 160.4 (C-10); 103.1 (C-9); 100.2 (C-1); 72.6, 71.2, 69.7 (C-2, C-3, C-4); 67.2 (C-

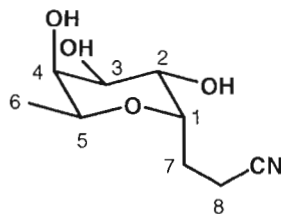
7); 60.7 (C-5); 19.8 (C-11); 16.5 (C-6); 12.8 (C-12); SM (IES): m/z calculé pour $C_{12}H_{11}NNaO_6$: 296.27; trouvé: 296.3 $[M + Na^+]$.

3-[(S)-Éthan-2-ol]-5-[2-(- α -L-fucopyranosyl)oxyméthyl]isoxazole (73)



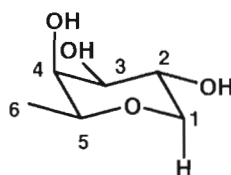
Le composé **59** (56.7 mg, 0.14 mmol) a été déprotégé dans les conditions classiques de Zemplén (voir composé **16**) puis purifié par recristallisation dans l'acétate d'éthyle pour l'obtention de cristaux blancs avec 72% de rendement (28.4 mmol, 0.10 mmol); RMN 1H (300 MHz, D_2O) δ (ppm) : 6.56 (1H, s, H-9); 5.05 (1H, dq, $J = 1.5$, $J = 6.7$ Hz, H-11); 5.00 (1H, dd, $J_{4-5} = 1.1$ Hz, $J_{4-3} = 4.3$ Hz, H-4); 4.83 (2H, q, $J = 14.2$ Hz, H-7,7'); 4.00 (1H, bq, $J_{5-6} = 6.4$ Hz, H-5); 3.84-3.78 (3H, m, H-1, H2, H-3); 1.53 (3H, dd, $J = 1.6$ Hz, $J = 6.7$ Hz, H-12,12,12); 1.11 (3H, d, $J_{6-5} = 6.4$ Hz, H-6,6,6); RMN ^{13}C (300 MHz, D_2O) δ (ppm) : 172.0, 170.6 (C-10); 128.2, 128.2 (C-8); 104.5, 104.5 (C-9); 101.8, 101.8 (C-1); 74.4, 72.1, 70.5, 69.9, (C-2, C-3, C-4, C-11); 65.1 (C-7); 63.2 (C-5); 24.1 (C-12); 17.9 (C-6); SM (IES): m/z calculé pour $C_{12}H_{19}NNaO_7$: 312.27; trouvé: 312.3 $[M + Na^+]$.

3-(α -L-Fucopyranosyl)propionitrile (74)



Le composé **68** (112 mg, 0.34 mmol) a été déprotégé dans les conditions classiques de Zemplén (voir composé **16**) puis purifié par recristallisation pour l'obtention de cristaux incolores dans un mélange éther-méthanol avec 86% de rendement (59.2 mg, 0.29 mmol); p.f 177-178 °C; $[\alpha_D]^{20}$ (c = 1.0, CH₃OH) : -124.1; RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ (ppm) : 3.96 (1H, ddd, $J_{1-7} = 3.3$ Hz, $J_{1-2} = 5.6$ Hz, $J_{1-7'} = 10.9$ Hz, H-1); 3.91 (1H, dd, $J_{2-1} = 5.6$ Hz, $J_{2-3} = 8.7$ Hz, H-2); 3.79 (1H, dq, $J_{5-4} = 2.0$, Hz, $J_{5-6} = 6.5$ Hz, H-5); 3.69 (1H, dd, $J_{4-5} = 2.0$, Hz, $J_{4-3} = 3.4$ Hz, H-4); 3.62 (1H, dd, $J_{3-4} = 3.4$ Hz, $J_{3-2} = 8.7$ Hz, H-3); 2.49 (2H, dt, $J = 1.0$ Hz, $J = 6.9$ Hz, H-8,8'); 2.11-1.86 (2H, m, H-7,7'); 1.23 (3H, d, $J_{6-5} = 6.5$ Hz, H-6,6,6); RMN ¹³C (300 MHz, D₂O/CD₃OD) δ (ppm) : 121.5 (CN); 75.0, 71.8, 69.8, 67.6, 67.5 (C-1, C-2, C-3, C-4, C-5); 19.0 (C-8); 15.7 (C-5); 13.6 (C-7); IRTF : 2250 cm⁻¹ (m, bande nitrile); SM (IES): m/z calculé pour C₉H₁₅NNaO₄: 224.21; trouvé: 224.2 [M + Na⁺]. C, 53.72; H, 7.51; N, 6.96. Trouvé C, 53.67; H 7.54; N, 6.83.

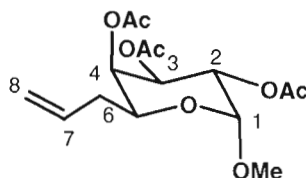
Anhydro d'α-L-fucopyranoside (75)



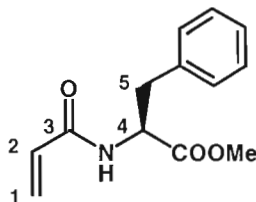
Le composé **69** (123 mg, 0.45 mmol) a été déprotégé dans les conditions classiques de Zemplén (voir composé **16**) puis purifié par recristallisation dans l'acétate d'éthyle pour l'obtention de cristaux incolores avec 68% de rendement (45.2 mg, 0.30 mmol); p.f : 151-153 °C; $[\alpha_D]^{20}$ (c = 2.0, CH₃OH) : -53.3; RMN ¹H (300 MHz, acétone-d₆) δ (ppm) : 3.87 (1H, dd, $J_{3-4} = 3.4$ Hz, $J_{3-2} = 10.1$ Hz, H-3); 3.77 (1H, dt, $J_{2-1} = 5.3$ Hz, $J = 10.1$ Hz, H-2); 3.61 (1H, dd, $J_{4-5} = 1.0$, Hz, $J_{4-3} = 3.4$ Hz, H-4); 3.49 (1H, dq, $J_{5-4} = 1.0$, Hz, $J_{5-6} = 6.4$ Hz, H-5); 3.37 (1H, dd, $J_{1-2} = 5.3$ Hz, $J = 8.7$ Hz, H-1); 3.01 (1H, t, $J = 10.1$ Hz, H-1'); 1.18 (3H, d, $J_{6-5} = 6.4$ Hz, H-6,6,6); RMN ¹³C (300 MHz, D₂O/acétone-d₆)

δ (ppm) : 75.2, 74.4, 71.8, 69.1, 66.5 (C-1, C-2, C-3, C-4, C-5); 16.0 (C-6); SM (IES): m/z calculé pour $C_6H_{12}NaO_4$: 171.15; trouvé: 171.3 $[M + Na^+]$.

2,3,4-tri-*O*-acétyl- α -L-galacto-oct-7-énoside de méthyle (77)

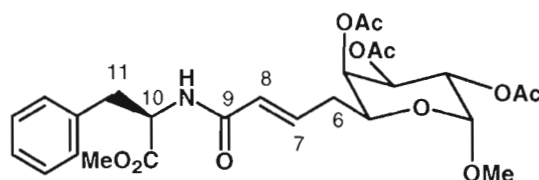


Le composé **76** (100 mg, 0.52 mmol) a été dissous dans un mélange méthanol (10 mL) : chlorure d'acétyle (0.5 mL) et mis sous agitation à température ambiante durant une nuit. Le mélange réactionnel de couleur jaune a été concentré pour former une huile jaune. Le produit brut *O*-méthylé a ensuite été protégé dans les conditions classiques d'acétylation (voir composé **1**) pour permettre l'obtention du produit désiré dans un ratio α : β de 12:1. Le mélange d'anomères a été séparé par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice avec l'éluant hexane/acétate d'éthyl (75:25) pour mener à la formation d'un solide blanc après concentration avec un rendement de 77% (132.3mg, 0.40mmol); p.f : 66-67 °C; $[\alpha_D]^{22}$ (c = 1.0, $CHCl_3$) : -164.6; RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 5.76 (1H, m, H-7); 5.35-5.31 (2H, m, H-4, H-8); 5.18-5.07 (3H, m, H-2, H-3, H-8'); 4.96 (1H, d, J_{1-2} = 3.6 Hz, H-1); 3.97 (1H, m, H-5); 3.38 (3H, s, OCH_3); 2.33 (1H, m, H-6); 2.18 (1H, m, H-6'); 2.16, 2.09, 1.98 (3 x 3H, 3 s, O_2CCH_3); RMN ^{13}C (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 170.1, 169.7, 169.6 (O_2CCH_3); 132.9 (C-7); 117.9 (C-8); 96.9 (C-1); 69.7, 68.0, 67.8, 67.7 (C-2, C-3, C-4, C-5); 34.6 (C-6); 20.6, 20.5, 20.4 (O_2CCH_3); SM (IES): m/z calculé pour $C_{16}H_{26}NaO_8$: 396.36; trouvé: 396.4 $[M + Na^+]$.

N-Acryloyle L-phénylalanine méthyle ester (83)

La L-phénylalanine (2.50 g, 15 mmol) a été dissous dans le méthanol puis mis sous agitation à température ambiante. Le chlorure de sulfoxide (SOCl_2) (3.0 mol) a ensuite été ajouté goutte à goutte à la solution refroidie à 0°C . Une fois la température ambiante atteinte, la solution a été légèrement chauffée jusqu'à la dissolution du solide. Le mélange réactionnel est demeurée sous agitation durant une nuit à température pièce. Une fois la réaction complétée (suivie par CCM), le produit brut a été concentré pour former un solide blanc avec 100% de rendement. L-phénylalanine méthyle ester (HCl-PheCOOMe) (2.69 g, 15 mmol) ainsi formée a été dissous dans 15 mL d'eau puis la base bicarbonate de sodium (NaHCO_3 , 0.2 mol) a été ajoutée suivie du chlorure d'acryloyle (1.1 mol). Le mélange réactionnel est demeuré sous agitation à température ambiante durant une nuit. Lorsque la réaction fut complétée, le mélange réactionnel a été extrait avec du dichlorométhane puis séché sur sulfate de sodium (Na_2SO_4) puis concentrée sous pression réduite pour former un solide blanc avec un rendement de 72% pour les deux étapes (2.57 g, 11 mmol); p.f: $82\text{--}83^\circ\text{C}$; $[\alpha_D]^{22}$ ($c = 1.0$, CHCl_3): $+144.1$; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.29 (3H, m, H-aromatiques); 7.11 (2H, m, H-aromatiques); 6.31 (1H, dd, $J_{\text{vic}} = 1.4$ Hz, $J_{\text{trans}} = 17.0$ Hz, H-1); 6.21 (1H, bd, $J = 7.4$ Hz, NH); 6.12 (1H, dd, $J_{\text{cis}} = 10.2$ Hz, $J_{\text{trans}} = 17.0$ Hz, H-2); 5.68 (1H, dd, $J_{\text{vic}} = 1.4$ Hz, $J_{\text{trans}} = 10.2$ Hz, H-1'); 4.99 (1H, m, H-4); 3.75 (3H, s, CO_2CH_3), 3.18 (2H, m, H-5,5'); RMN ^{13}C (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 171.9 (CO_2CH_3); 164.9 (CONH); 135.7 (C-2); 130.2, (C-1); 129.2, 128.5, 127.2, 127.1 (C-aromatiques); 53.1 (C-6); 52.3 (CO_2CH_3); 37.7 (C-5); SM (IES): m/z calculé pour $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NNaO}_3$: 356.25; trouvé: 356.3 $[\text{M} + \text{Na}^+]$.

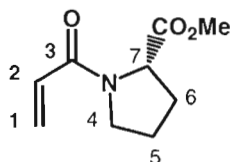
Oléfine (84)



Les deux oléfines, soit les composés **77** (165 mg, 0.5 mmol) et **83** (291 mg, 1.3 mmol), sont mélangés ensemble sous un entonnoir d'azote avant l'ajout du catalyseur de Grubbs 2^e génération (42.5 mg, 0.05 mmol) sous azote. Le solvant dichlorométhane est ensuite ajouté au mélange réactionnel puis mis sous agitation à température ambiante et sous atmosphère d'azote sur une période de 4 heures. Une fois le produit de départ consommé, le mélange réactionnel est traité avec le lead tétraacétate (1.5 éq.)²²¹ afin de débarrasser la solution de la coloration due aux impuretés de ruthénium. Après filtration, le mélange est concentré sous pression réduite pour mener à la formation d'une huile jaunâtre. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice employant un gradient d'éluant hexane/acétate d'éthyle pour permettre l'obtention du produit désiré **84** pur sous forme d'une huile incolore avec un rendement de 78% (208.9mg, 0.39mmol); $[\alpha_D]^{22}$ ($c = 1.0$, CHCl_3): -69.6; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.30 (3H, m, H-aromatiques); 7.08 (2H, dd, $J = 1.8$ Hz, $J = 7.5$ Hz, H-aromatiques); 6.82 (1H, td, $J = 7.3$ Hz, $J_{\text{trans}} = 15.0$, H-7); 6.08 (1H, bd, $J = 7.5$ Hz, NH); 5.84 (1H, d, $J_{\text{trans}} = 15.0$ Hz, H-8); 5.35 (2H, m, H-3, H-4); 5.16 (1H, dd, $J_{2-1} = 3.5$ Hz, $J_{2-3} = 12.0$ Hz, H-2); 4.98 (1H, d, $J_{1-2} = 3.5$ Hz, H-1); 4.94 (1H, m, H-10); 4.05 (1H, ddd, $J_{5-4} = 1.0$ Hz, $J_{5-6} = 4.1$ Hz, $J_{5-6'} = 8.7$ Hz, H-5); 3.74 (3H, s, CO_2CH_3); 3.36 (3H, s, OCH_3); 3.16 (2H, m, H-11,11'); 2.44 (1H, m, H-6); 2.28 (1H, m, H-6); 2.16, 2.09, 1.99 (3 x 3H, 3 s, O_2CCH_3); RMN ^{13}C (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 171.9 (OCNH); 170.4, 170.4, 169.9 (O_2CCH_3); 164.5 (CO_2CH_3); 157.3 (C-8); 139.9, 135.7, 129.2, 128.6, 127.1, 125.8 (C-aromatiques); 118.5 (C-7); 97.2 (C-1); 70.2, 68.1, 67.8, 67.2 (C-2, C-3, C-4, C-5); 55.6 (C-6); 53.1 (C-10); 52.4 (CO_2CH_3); 37.8 (C-11); 33.1 (OCH_3); 20.8,

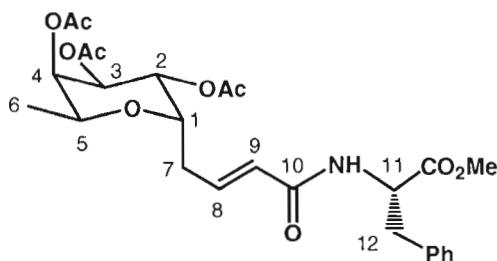
20.7, 20.6 (O₂CCH₃); SM (IES): m/z calculé pour C₂₆H₃₃NNaO₁₁: 558.53; trouvé: 558.4 [M + Na⁺].

N-Acryloyle L-proline méthyle ester (**85**)



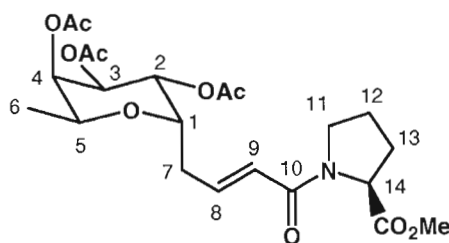
L'oléfine **85** (6.40 g, 35 mmol) a été synthétisée à partir de la L-proline (5.58 g, 43 mmol) en deux étapes (voir composé **83**). Le produit brut a été concentré sous pression réduite pour former un solide blanc avec un rendement de 81% pour les deux étapes; p.f : 105-106°C; $[\alpha_D]^{21}$ (c = 1.0, CHCl₃) : -80.0; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) (mélange ~3.8:1 de rotamères, seul le rotamère majoritaire sera considéré): 6.42 (1H, dd, J_{cis} = 2.6 Hz, J_{trans} = 9.6 Hz, H-8); 5.68 (2H, dt, J_{cis} = 2.7 Hz, J_{trans} = 9.6 Hz, H-9); 4.52 (1H, dd, J = 3.50 Hz, J = 8.36 Hz, H-7); 3.70 (3H, s, CO₂CH₃); 3.66-3.60 (2H, m, H-4,4'); 2.19-2.09 (2H, m, H-6,6'); 2.00-1.88 (2H, m, H-5,5'); RMN ¹³C (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 173.0 (CO₂CH₃); 172.5.8 (CONH); 128.3 (C-9); 127.8 (C-1); 58.7 (C-6); 52.0 (CO₂CH₃); 46.8 (C-3); 28.9 (C-5); 24.6 (C-4);

Oléfine (**86**)



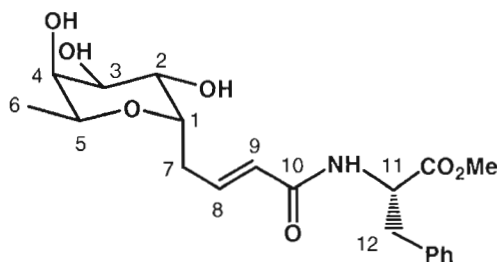
Le composé **86** (128 mg, 0.40 mmol) a été synthétisé dans les conditions de métathèse croisée avec les oléfines **35** (165 mg, 0.50 mmol) et **83** (303 mg, 1.3 mmol) et le catalyseur de Grubbs 2^e génération (42.5 mg, 0.05 mmol) (voir composé **84**). Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice employant l'éluant oxyde de diéthyle pour permettre l'obtention du produit désiré pur sous forme d'un solide blanc cristalin avec un rendement de 78%; p.f : 62-63°C; $[\alpha_D]^{21}$ (c = 1.0, CHCl₃) : +3.6; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 7.28 (3H, m, H-aromatiques); 7.09 (2H, dd, *J* = 1.7 Hz, *J* = 7.6 Hz, H-aromatiques); 6.82 (1H, td, *J* = 6.9 Hz, *J*_{trans} = 14.9 Hz, H-8); 5.89 (1H, bd, *J* = 9.0 Hz, NH); 5.89 (1H, d, *J*_{trans} = 14.9 Hz, H-9); 5.33 (1H, dd, *J*₂₋₁ = 5.5 Hz, *J*₂₋₃ = 9.8 Hz, H-2); 5.28 (1H, dd, *J*₄₋₅ = 1.1 Hz, *J*₄₋₃ = 3.4 Hz, H-4); 5.20 (1H, dd, *J*₃₋₄ = 3.4 Hz, *J*₃₋₂ = 9.8 Hz, H-3); 4.96 (1H, d, *J*₁₋₂ = 5.5 Hz, *J* = 13.2 Hz, H-1); 4.34 (1H, dt, *J* = 5.6 Hz, *J* = 9.0 Hz, H-11); 3.96 (1H, dq, *J*₅₋₄ = 1.1, Hz, *J*₅₋₆ = 6.6 Hz, H-5); 3.75 (3H, s, CO₂CH₃); 3.17 (2H, t, *J* = 5.6 Hz, H-12,12'); 2.61 (1H, m, H-7); 2.41 (1H, m, H-7'); 2.16, 2.06, 2.02 (3 x 3H, 3 s, O₂CCH₃); 1.15 (3H, d, *J*₆₋₅ = 6.6 Hz, H-6); RMN ¹³C (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 180.4 (OCNH); 171.9, 170.1, 169.9 (O₂CCH₃); 164.6 (CO₂CH₃); 140.5 (C-8); 129.2, 128.6, 127.2, 125.3 (C-aromatiques); 118.5 (C-9); 71.4, 70.3, 68.4 (C-2, C-3, C-4); 68.0 (C-1); 66.1 (C-5); 53.1 (C-11); 52.4 (CO₂CH₃); 37.8 (C-12); 29.0 (C-7); 20.8, 20.7, 20.7 (O₂CCH₃); 15.9 (C-6); SM (IES): *m/z* calculé pour C₂₆H₃₃NNaO₁₀ : 542.53; trouvé: 542.4 [M + Na⁺].

Oléfine (87)



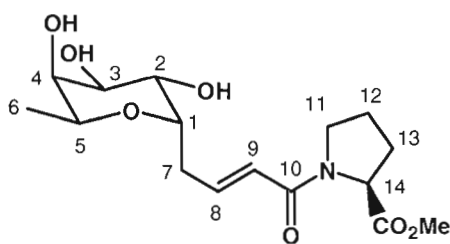
Le composé **87** (352 mg, 0.75 mmol) a été synthétisé dans les conditions de métathèse croisée avec les oléfines **35** (165 mg, 0.50 mmol) et **85** (238 mg, 1.3 mmol) et le catalyseur de Grubbs 2^e génération (42.5 mg, 0.05 mmol) (voir composé **84**). Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice employant l'éluant oxyde de diéthyle pour permettre l'obtention du produit désiré pur sous forme d'un solide blanc avec un rendement de 75%; p.f : 128-129 °C; $[\alpha_D]^{21}$ (c = 1.0, CHCl₃) : -100.7; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) (mélange ~2.5:1 de rotamères, seul le rotamère majoritaire sera considéré) : 6.89 (1H, td, $J = 6.8$ Hz, $J_{trans} = 15.0$ Hz, H-8); 6.24 (1H, d, $J_{trans} = 15.0$ Hz, H-9); 5.31 (1H, dd, $J_{2-1} = 5.5$ Hz, $J_{2-3} = 9.8$ Hz, H-2); 5.26 (1H, dd, $J_{4-5} = 1.2$ Hz, $J_{4-3} = 3.2$ Hz, H-4); 5.19 (1H, dd, $J_{3-4} = 3.2$ Hz, $J_{3-2} = 9.9$ Hz, H-3); 4.52 (1H, m, H-14); 4.34 (1H, dt, $J = 5.5$ Hz, $J = 10.0$ Hz, H-1); 3.95 (1H, dq, $J_{5-4} = 1.2$ Hz, $J_{5-6} = 6.5$ Hz, H-5); 3.71 (3H, s, CO₂CH₃); 3.17 (2H, m, H-11,11'); 2.63 (1H, m, H-7); 2.44 (1H, m, H-7'); 2.23-1.87 (4H, m, H-12-12', H-13,13'); 2.13, 2.04, 2.00 (3 x 3H, 3 s, O₂CCH₃); 1.13 (3H, d, $J_{6-5} = 6.5$ Hz, H-6,6,6); RMN ¹³C (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 172.7 (OCNH); 170.4, 170.0, 169.8 (O₂CCH₃); 164.3 (CO₂CH₃); 141.6 (C-8); 123.1 (C-9); 71.4, 70.3, 68.3, 67.9 (C-1, C-2, C-3, C-4); 66.0 (C-5); 58.7 (C-14); 52.1 (C-11); 46.8 (CO₂CH₃); 29.3 (C-13); 29.0 (C-7); 24.7 (C-12); 20.7, 20.6, 20.6 (O₂CCH₃); 15.8 (C-6); SM (IES): m/z calculé pour C₂₂H₃₁NNaO₁₀: 492.47; trouvé: 492.4 [M + Na⁺].

Oléfine (88)



Le composé **86** (56.3 mg, 0.11 mmol) a été déprotégé dans les conditions classiques de Zemplén (voir composé **16**) puis purifié par recristallisation dans l'EtOH 100% pour l'obtention de cristaux incolores (33.3 mg, 0.08 mmol) avec 78% de rendement; p.f : 167-168°C; $[\alpha_D]^{21}$ ($c = 0.5$, H₂O) : -101.2; RMN ¹H (300 MHz, D₂O) δ (ppm) : 7.38-7.22 (5H, m, H-aromatiques); 6.69 (1H, td, $J = 7.4$ Hz, $J_{trans} = 14.8$ Hz, H-8); 6.04 (1H, d, $J_{trans} = 14.8$ Hz, H-9); 4.75 (1H, d, $J_{1-2} = 5.5$ Hz, $J = 8.5$ Hz, H-1); 4.13 (1H, m, H-5); 3.98 (1H, dd, $J = 5.9$ Hz, $J = 9.3$ Hz, H-11); 3.85-3.77 (2H, m, H-3, H-4); 3.74 (3H, s, CO₂CH₃); 3.23 (1H, dd, $J_{2-1} = 5.5$ Hz, $J_{2-3} = 13.5$ Hz, H-2); 3.03 (2H, dd, $J = 9.2.5$ Hz, $J = 13.5$ Hz, H-12,12'); 2.64 (1H, m, H-7); 2.49 (1H, m, H-7'); 1.12 (3H, d, $J_{6-5} = 6.3$ Hz, H-6,6,6); RMN ¹³C (300 MHz, D₂O/acetone-d₆) δ (ppm) : 173.8 (OCNH); 168.1 (CO₂CH₃); 143.1 (C-8); 135.6, 129.3, 128.9, 127.3, (C-aromatiques); 124.5 (C-9); 74.7, 71.8, 69.9, 67.8, (C-1, C-2, C-3, C-4); 67.2 (C-5); 54.3 (C-11); 53.0 (CO₂CH₃); 36.8 (C-12); 27.6 (C-7); 15.7 (C-6); SM (IES): m/z calculé pour C₂₀H₂₇NNaO₇ : 416.42; trouvé: 416.4 [M + Na⁺].

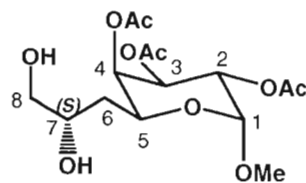
Oléfine (**89**)



Le composé **87** (65.3 mg, 0.14 mmol) a été déprotégé dans les conditions classiques de Zemplén (voir composé **16**) puis purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice avec l'éluant CH₂Cl₂/MeOH (6:1) pour l'obtention d'une huile incolore avec 84% de rendement (40.1 mg, 0.12 mmol); $[\alpha_D]^{23}$ ($c = 1.0$, CH₃OH) : -49.9°; RMN ¹H (300 MHz, D₂O) δ (ppm) (mélange ~3.4:1 de rotamères, seul le rotamère majoritaire sera

considéré) : 4.52 (1H, dd, $J = 7.6$ Hz, $J_{trans} = 14.3$ Hz, H-9); 4.31 (1H, td, $J = 5.2$ Hz, $J_{trans} = 14.3$ Hz, H-8); 3.93 (1H, m, H-14); 3.79 (1H, td, $J = 2.3$ Hz, $J_{1-2} = 6.8$ Hz, H-1); 33.64 (3H, bs, CO_2CH_3); 3.59 (2H, m, H-5, H-4); 2.69 (1H, dd, $J_{2-1} = 6.8$ Hz, $J_{2-3} = 15.5$ Hz, H-2); 2.57 (1H, dd, $J_{3-4} = 5.5$ Hz, $J_{3-2} = 15.5$ Hz, H-3); 2.16 (2H, ddd, $J = 3.3$ Hz, $J = 6.8$ Hz, $J = 13.7$ Hz, H-11,11'); 1.90-1.72 (6H, m, H-7, 7', H-13-13', H-12,12'); 1.12 (3H, d, $J_{6-5} = 6.5$ Hz, H-6,6,6); RMN ^{13}C (300 MHz, $\text{D}_2\text{O}/\text{acetone-d}_6$) δ (ppm) : 175.0 (C-10); 171.7 (CO_2CH_3); 79.1 (C-8); 78.0 (C-9); 74.2 (C-4); 73.9, 73.9 (C-3); 73.2, 72.4, 70.5, 70.4, (C-1, C-2); 70.0, 69.9 (C-5); 59.4, 59.3 (C-14); 53.1 (C-11); 48.2 (CO_2CH_3); 33.8 (C-13); 29.3, 29.2 (C-7); 24.6, 24.5 (C-12); 15.5, 15.2 (C-6); SM (IES): m/z calculé pour $\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{NnaO}_7$: 366.36; trouvé: 366.4 $[\text{M} + \text{Na}^+]$.

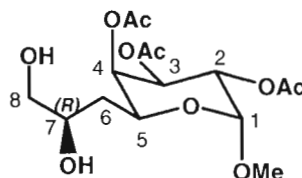
Diol (90)²²²



La composé **77** (100 mg, 0.30 mmol) a été dissous dans un mélange 1:1 eau: *tert*-butanol (3.0 mL) puis mis sous agitation à 0°C. L'AD-mix α (425 mg) a été ajouté à la solution hétérogène suivi du méthanesulfonamide (57.6 mg, 0.60 mmol). Le mélange réactionnel est demeuré sous agitation à 0°C durant 6 heures avant d'être graduellement réchauffé à température ambiante pour un 12 heures supplémentaires de réaction. Du sulfite de sodium solide (454 mg) a par la suite été ajouté au mélange et la réaction est demeurée sous agitation pour un 10 minutes additionnel. Du dichlorométhane a été additionné à la solution hétérogène puis la phase organique a été extraite. La phase aqueuse a été à nouveau extraite avec du dichlorométhane, combinée aux autres phases organiques puis séchée sur sulfate de sodium (Na_2SO_4) et concentrée sous pression réduite pour former une huile jaunâtre. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne

de gel de silice employant un éluant $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (90:10) pour permettre l'obtention du produit désiré **79** pur sous forme d'une huile incolore avec un rendement de 88% (94.7 mg, 0.26 mmol); $[\alpha_D]^{21}$ ($c = 1.0$, CH_3OH): -112.3; RMN ^1H (300 MHz, D_2O) δ (ppm): 5.38 (1H, dl, $J_{4,3} = 3.0$ Hz, H-4); 5.32 (1H, dd, $J_{3,4} = 3.0$ Hz, $J_{3,2} = 10.6$ Hz, H-3); 5.21 (1H, dd, $J_{2,1} = 3.7$ Hz, $J_{2,3} = 10.6$ Hz, H-3); 5.05 (1H, d, $J_{1,2} = 3.7$ Hz, H-1); 4.36 (1H, dl, $J = 8.9$ Hz, H-5); 3.83 (1H, ddd, $J = 3.4$ Hz, $J = 5.2$ Hz, $J = 10.1$ Hz, H-7); 3.54 (1H, dd, $J = 3.9$ Hz, $J = 11.8$ Hz, H-8); 3.44 (3H, s, OCH_3); 3.43 (1H, dd, $J = 7.8$ Hz, $J = 10.3$ Hz, H-8'); 2.19, 2.09, 2.00 (3 x 3H, 3 s, O_2CCH_3); 1.76 (1H, dt, $J = 1.7$ Hz, $J = 12.4$ Hz, H-6); 1.45 (1H, dt, $J = 1.7$ Hz, $J = 12.4$ Hz, H-6'); RMN ^{13}C (300 MHz, D_2O : acétone- d_6) δ (ppm): 173.6, 173.0, 172.9 (O_2CCH_3); 96.8 (C-1); 71.5, 68.8, 68.1, 67.9, 66.0, 65.2 (C-2, C-3, C-4, C-5, C-7, C-8); 55.2 (OCH_3); 33.1 (C-6); 20.2, 20.2, 20.1 (O_2CCH_3); SM (IES): m/z calculé pour $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{NaO}_{10}$: 387.33; trouvé: 387.3 $[\text{M} + \text{Na}^+]$.

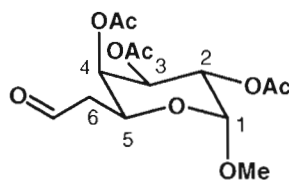
Diol (**91**)



Le composé **91** (91.1 mg, 0.25 mmol) a été synthétisé dans les conditions de dihydroxylation asymétrique de Sharpless employant l'AD-mix β (voir composé **90**). Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice employant un éluant $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (90:10) pour permettre l'obtention du produit désiré pur sous forme d'une huile incolore avec un rendement de 83%; $[\alpha_D]^{21}$ ($c = 1.0$, CHCl_3): -131.2; RMN ^1H (300 MHz, D_2O) δ (ppm): 5.43 (1H, bd, $J_{4,3} = 3.0$ Hz, H-4, R); 5.38 (1H, bs, H-4, S); 5.34 (1H, dd, $J_{2,1} = 2.8$ Hz, $J_{2,3} = 10.8$ Hz, H-3, S); 5.22 (1H,

dd, $J_{2-1} = 3.0$ Hz, $J_{2-3} = 10.7$ Hz, H-3, R); 5.21 (1H, dd, $J_{3-4} = 3.0$ Hz, $J_{3-2} = 10.6$ Hz, H-3, R); 5.07 (1H, m, H-1, R,S); 4.36 (1H, dl, $J = 9.0$ Hz, H-5, S); 4.30 (1H, dd, $J = 7.5$ Hz, $J = 1.2$ Hz, H-5, R); 3.83 (1H, m, H-7, S); 3.73 (1H, m, H-7, R); 3.58 (1H, m, H-8, R); 3.54 (1H, m, H-8, S); 3.45, 3.44 (2 x 3H, 2 s, OCH_3 , R,S); 3.43 (1H, dd, $J = 7.8$ Hz, $J = 10.3$ Hz, H-8'); 3.42 (1H, m, H-8, R); 2.20, 2.19, 2.10, 2.09, 2.01, 2.00 (6 x 3H, 6 s, O_2CCH_3 , R,S); 1.80-1.69 (1H, dt, $J = 1.7$ Hz, $J = 12.4$ Hz, H-6, R,S); 1.48 (1H, dt, $J = 1.7$ Hz, $J = 12.4$ Hz, H-6', R); 1.45 (1H, dt, $J = 1.7$ Hz, $J = 12.4$ Hz, H-6', S); RMN ^{13}C (300 MHz, D_2O : acétone- d_6) δ (ppm) : 170.6, 170.5, 170.1 (O_2CCH_3); 97.0 (C-1); 71.3, 68.5, 68.3, 68.0, 67.0, 64.8 (C-2, C-3, C-4, C-5, C-7, C-8); 55.4 (OCH_3); 33.8 (C-6); 20.8, 20.7, 20.7 (O_2CCH_3); SM (IES): m/z calculé pour $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{NaO}_{10}$: 387.33; trouvé: 387.3 $[\text{M} + \text{Na}^+]$.

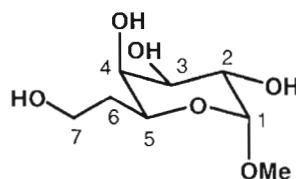
Aldéhyde (92)



L'allyl **77** a été (66.1 mg, 0.20 mmol) dissous dans 9.0 mL de méthanol et la solution a été dégazée en faisant barboter de l'azote. La solution a été refroidie à -78°C (bain acétone/glace sèche) avant de faire buller l'ozone. Après 20 minutes, la solution est devenue bleue et l'analyse par CCM (hexane/acétate d'éthyle 1:1) a indiqué que la réaction était terminée. La solution a été à nouveau dégazée par barbotage d'azote avant l'ajout de triphénylphosphine (220 μL , 1.0 mmol). Le mélange réactionnel est demeuré sous agitation à température ambiante durant une heure. La solution a ensuite été évaporée puis purifiée par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice employant l'éluant hexane/acétate d'éthyle (2:1) pour l'obtention du produit aldéhyde **92** avec un rendement de 78% (53.2 mg, 0.16 mmol); $[\alpha_D]^{21}$ ($c = 1.0$, CHCl_3) : -160.1 ; RMN ^1H

(300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 9.74 (1H, bs, H-aldéhyde); 5.37 (1H, dd, $J = 1.0$ Hz, $J_{3.4} = 3.3$ Hz, $J_{3.2} = 10.4$ Hz, H-3); 5.33 (1H, m, H-5); 5.11 (1H, ddd, $J_{4.5} = 1.1$ Hz, $J_{4.3} = 3.3$ Hz, $J = 6.6$ Hz, H-4); 4.92 (1H, d, $J_{1.2} = 3.6$ Hz, H-1); 4.58 (1H, dd, $J_{2.1} = 3.6$ Hz, $J_{2.3} = 10.4$ Hz, H-2); 3.43 (3H, s, OCH_3); 2.45 (1H, dddd, $J = 1.0$ Hz, $J = 2.2$ Hz, $J = 6.6$ Hz, $J = 17.3$ Hz, H-6); 2.45 (1H, dd, $J = 3.6$ Hz, $J = 17.3$ Hz, H-6'); 2.14, 2.07, 1.96 (3 x 3H, 3 d, $J = 1.0$ Hz, O_2CCH_3); RMN ^{13}C (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 198.3 (CHO); 170.4, 170.3, 169.8 (O_2CCH_3); 97.2 (C-1); 70.4, 67.9, 67.4, 63.2 (C-2, C-3, C-4, C-5); 55.7 (OCH_3); 44.1 (C-6); 20.8, 20.7, 20.6 (O_2CCH_3); SM (IES): m/z calculé pour $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{NaO}_9$: 355.29; trouvé: 355.3 $[\text{M} + \text{Na}^+]$.

Alcool (93)



Le composé aldéhyde **92** (40.0 mg, 0.10 mmol) a été dissous dans le méthanol sec puis le borohydrure de sodium (NaBH_4) (7.56 mg, 0.20 mmol) a été ajouté par petites portions à 0°C . La réaction est demeurée sous agitation et sous atmosphère d'azote à température ambiante durant 20 minutes. Une quantité catalytique (généralement 0.1 équivalent) de méthanolate provenant d'une solution à 0,1 M de méthanolate de sodium dans le méthanol a été ajoutée pour l'obtention d'un pH 8.0. Le mélange a été mis sous agitation à température ambiante durant 1-3 heures. Lorsque la réaction fut complétée (observée par CCM), la solution a été neutralisée par une résine H^+ (ampélite IR120), filtrée puis concentrée. Le produit a ensuite été purifié par chromatographie éclair sur gel de silice employant un éluant $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (90:10) pour permettre l'obtention du produit désiré **82** pur sous forme d'une huile incolore avec un rendement de 75% pour les deux étapes (réduction puis déprotection des groupes acétates) (15.6 mg, 0.08 mmol);

$[\alpha_D]^{20}$ ($c = 1.0$, CH_3OH) : -142.9° ; $[\alpha_D]^{22}$ ($c = 1.0$, CHCl_3) : -103.9 ; RMN ^1H (300 MHz, D_2O) δ (ppm) : 4.70 (1H, d, $J_{1-2} = 3.9$ Hz, H-1); 3.89 (1H, dd, $J = 4.9$ Hz, $J = 9.0$ Hz, H-5); 3.75 (1H, bs, H-2); 3.72 (2H, m, H-3, H-4); 3.63 (2H, dt, $J = 2.0$ Hz, $J = 6.5$ Hz, H-7,7'); 3.30 (3H, s, OCH_3); 3.26 (1H, s, OH -8); 2.13 (2H, bs, 2 x OH); 2.00 (1H, bs, OH); 1.75 (2H, m, H-6,6'); RMN ^{13}C (300 MHz, D_2O / acetone- d_6) δ (ppm) : 99.5 (C-1); 71.2, 69.8, 69.3, 67.3 (C-2, C-3, C-4, C-5); 58.4 (C-7); 55.2 (OCH_3); 32.7 (C-6); SM (IES): m/z calculé pour $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{NaO}_6$: 231.20; trouvé: 231.2 $[\text{M} + \text{Na}^+]$.

6.2 Références

204. Prihar, H. S.; Behrman, E. J. *Biochemistry*. **1973**, *12*, 997.
205. Leaback, D. H.; Heath, E. C.; Roseman, S. *Biochemistry*. **1969**, *8*, 1351.
206. Dahmén, J.; Fredj, T.; Magnusson, G.; Noori, G. *Carbohydr. Res.* **1983**, *114*, 328.
207. Komba, S.; Ishida, H.; Kiso, M.; Hasegawa, A. *Bioorg Med Chem* **1996**, *4*, 1833.
208. Paquette, L. ; Barriault, L.; Pissarnitski, D.; Johnston, J. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 619.
209. Kuribayashi, T.; Ohkawa, N., Satoh, S. *Tet. Lett.* **1998**, *39*, 4537.
210. Nishida, Y.; Uzawa, H.; Toba, T; Sasaki, K.; Kondo, H.; Kobayashi, K. *Biomacromolécules*, **2000**, *11*, 68.
211. Dyke, J. M.; Groves, A. P.; Morris, A.; Ogden, J. S.; Dias, A. A.; Oliviera, A. M. S; Costa, M. L.; Barros, M. T.; Cabral. M. H.; Moutinho, A. M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6883.
212. Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, *41*, 2596.
213. Uchiyama, T.; Woltering, T. J.; Wong, W.; Lin, C.-C.; Kajimoto, T.; Takebayashi, M.; Weitz-Schmidt, G.; Asakura, T.; Noda, M.; Wong C. H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1998**, *8*, 3359
214. Ohira, S. *Synth. Commun.* **1989**, *19*, 561.
- ²¹⁵. Béha, S.; Giguère, D.; Patnam, R.; Roy, R. *Synlett*, **2006**, *11*, 1739.
216. Corey, E. J.; Helala, C. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1986.
217. Trost, B. M.; Gunzner, J. L.; Dirat, O.; Rhee, Y. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10396.
218. Mukaiyama, T.; Hoshino, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 5339.

-
219. Abbott, S. D.; Gagnon, L. Lagraoui, M.; Kadhim, S.; Attardo, G.; Zacharie, B.; Penney, C. L. *J. Med. Chem.* **1998**, 41, 1909.
220. Svensson, S. T. C.; Thiem, J. *Carbohydr. Res.* **1990**, 391, 200.
221. Paquette, L. A.; Schloss, J. D.; Efremov, I. I.; Fabris, F.; Gallou, F.; Mendez-Audino, J.; Yang, J. *Org. Lett.* **2000**, 2, 1259.
222. Ahmed, M. M.; O'Doherty, G. A. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 10577.